

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Міністерство охорони здоров'я України

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна
Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Гайдучок Ігор Григорович

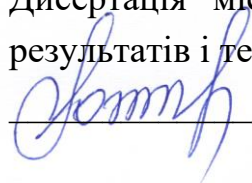
УДК: 616. 1/.7 -039.54 - 092 - 078. 73 -08

ДИСЕРТАЦІЯ
ІМУНОЛОГІЧНІ СИНДРОМИ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНІ
АУТОІМУННІ ХВОРОБИ: ІМУНОПАТОГЕНЕЗ ТА ТАКТИКА
ВЕДЕННЯ

14.03.08 – імунологія та алергологія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



І. Г. Гайдучок

Науковий консультант: Іщейкін Костянтин Євгенович, доктор медичних наук,
професор

Харків – 2021

АНОТАЦІЯ

Гайдучок І. Г. Імунопатологічні синдроми у хворих на системні аутоімунні хвороби: імунопатогенез та тактика ведення. – Кваліфікаційна наукова праця на првах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.08 – імунологія та алергологія. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, 2021.

Дисертаційна робота присвячена вивченню імунозалежних та молекулярно-генетичних механізмів розвитку імунопатологічних синдромів у хворих на системні аутоімунні хвороби, дослідженню їх поширеності та тактики ведення таких хворих з оцінкою фармакотерапевтичної та фармакоекономічної доцільності терапії супроводу.

У результаті проведених досліджень удосконалена модель формування персистентних форм хламідійної інфекції в експерименті та визначена роль апоптозу при цьому. Проведено експериментальне моделювання персистентної хламідійної інфекції *in vitro* з метою вивчення реактивації інфекції на моделі *in vivo* та оцінки ролі апоптозу у формуванні персистентних форм хламідійної інфекції. Встановлено, що штам *C. trachomatis* проявляв чітку антиапоптозну дію, а виділені із системи пеніциліну аберантні форми *C. trachomatis* реорганізовувались у типові елементарні та ретикулярні тільця з наступним розвитком маніфестної інфекції, ступінь вираженості якої залежав від патогенного потенціалу мікроорганізму.

Висунуті положення і висновки наукового дослідження представлені в матеріалах обстеження 445 хворих на системні аутоімунні хвороби (САХ) обох статей у віці від 18 до 75 років (середній вік – $38,1 \pm 9,9$ років, чоловіки – 128 (28,2%), жінки – 327 (72,8%). Як видно з розрахунків більшу частину

хворих становили жінки. Щодо вікового розподілу, то більша частка хворих знаходилася в молодій віковій категорії 25–44 роки (66,8%).

Всі хворі були поділені на групи залежно від нозологічних форм САХ та імунопатологічних синдромів, що були сформовані на тлі основного захворювання. Усі 455 хворих були поділені на групи відповідно до нозологічних форм САХ: системний червоний вовчак (СЧВ) – 85 (18,7%) хворих, системні васкуліти (СВ) – 113 (24,8%) хворих, ревматоїдний артрит (РА) – 145 (31,9%) хворих, псоріатична хвороба (ПХ) – 112 (24,6%) хворих. Із вказаних хворих були виокремлені 75 пацієнтів (15 хворих на СЧВ, 23 хворих на СВ, 25 хворих на РА і 12 хворих на ПХ), яким було проведено дослідження тільки на наявність маркерів хламідійної інфекції.

Вперше на основі проведеного персоніфікованих інфектологічного та імунологічного обстеження вдалося виокремити наступні три групи імунопатологічних синдромів (ІПС): 1) синдроми активованих інфекцій (*C. trachomatis*-, HSV $\frac{1}{2}$ - та EBV-інфекції); 2) аутоімунні синдроми (гіперімунокомплексний, кріоглобулінемічний, антифосфоліпідний); 3) гіперІgЕ реакіновий синдром.

Встановлена наступна поширеність вказаних ІПС: 1) синдром активованої хламідійної інфекції – 40,0%; 2) синдром активованої HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції – 22,8%; 3) синдром активованої EBV-інфекції – 61,2%; 4) гіперімунокомплексний синдром – 67,7%; 5) кріоглобулінемічний синдром – 31,1%; 6) антифосфоліпідний синдром – 15,0%; 7) гіперІgЕ реакіновий синдром – 31,9%.

Вперше у хворих на САХ виокремлені основні клінічні й лабораторні ознаки вказаних імунопатологічних синдромів.

У формуванні ІПС встановлена домінуюча роль *C. trachomatis* та EBV-інфекції. Причому, серед хворих на САХ EBV домінував із максимальною частотою у хворих із кріоглобулінемічним (69,2%) і гіперімунокомплексним (67,7%) ІПС. Найбільша кількість хворих на САХ з активованою HSV $\frac{1}{2}$ -інфекцією спостерігалась серед пацієнтів з антифосфоліпідним синдромом, у

яких частіше зустрічався комплексний вплив HSV^{1/2} й EBV (27,6%) на імунозалежні механізми формування ІПС. Синдром активованої EBV-інфекції й гіперімунокомплексний синдром найчастіше зустрічалися у хворих на СЧВ (відповідно в 71,4% і 70,0%) і СВ (відповідно у 84,3% і 86,7% хворих).

Вперше досліджена роль miR146a й miR155 та експресії TLR9 моноцитами, лімфоцитами і гранулоцитами за умов імунопатологічних синдромів у хворих із різними нозологічними формами САХ. Доведено, що збільшення рівня miR155 на тлі зниження вмісту miR146a сприяло посиленню хронічного запального процесу та активації аутоімунних реакцій, негативно впливало на фагоцитарну активність моноцитів і нейтрофілів як захоплюючу, так і оксидну. У хворих на САХ з активованою *C. trachomatis*-інфекцією та з АФС виявлена висока експресія TLR9 в гранулоцитах, порівнюючи з хворими з іншими ІПС, у яких була виявлена висока експресія TLR9 лише в моноцитах і лімфоцитах. Інноваційно запропоновано проведення дослідження miR EBV (BART-13, BART-15) за умов активованої EBV-інфекції, у т. ч. до та після застосування противірусної терапії на тлі базового лікування в якості критерію активації вказаної інфекції і/або визначення ефективності лікування.

Уточнені наукові дані щодо стану фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів за умов активованої *Chlamydia trachomatis*-інфекції та моноцитарних фагоцитів за умов активованих хронічних HSV^{1/2}-та EBV-інфекції у хворих на САХ. У хворих на САХ на тлі коморбідних синдромів спостерігалася функціональна перебудова клітин фагоцитарної системи. У хворих на САХ фагоцитарна активність нейтрофільних гранулоцитів та моноцитів відрізнялась залежно від типу ІПС та нозологічних форм САХ. Так, при активованій хронічній хламідійній інфекції більшою мірою відбувалося пригнічення захоплюючої здатності нейтрофілів, при HSV^{1/2}-інфекції – зниження тільки резервна оксидна здатність моноцитів, то при EBV-інфекції на тлі зниження спонтанної

захоплюючої здатності моноцитів, підвищення спонтанної оксидної здатності нейтрофілів та моноцитів, що посилювало запальні, у т. ч. аутоімунні процеси, особливо у хворих на СЧВ і СВ. У хворих на САХ на тлі ГКС, КГС і гіперIgE-синдрому більшою мірою відбувалося пригнічення резервної, меншою мірою спонтанної захоплюючої здатності моноцитів, а в хворих з АФС на тлі зниження резервної оксидної здатності моноцитів спостерігалось підвищення спонтанної оксидної здатності нейтрофілів.

Таким чином, фагоцитоз у хворих на САХ супроводжувався частковим пригніченням спонтанних і резервних захоплюючих можливостей нейтрофілів на тлі ГКС, АФС, активованої *C. trachomatis*-інфекції. У хворих на САХ з іншими імунopatологічними синдромами спостерігалось пригнічення захоплюючої здатності моноцитів. Спонтанна оксидна здатність моноцитів і нейтрофілів виявилася посиленою у хворих на САХ з активованою EBV-інфекцією та хворих з АФС, 38,6% яких знаходилися в активній фазі хронічної EBV-інфекції.

Поглиблено знання щодо стану популяційного, субпопуляційного складу лімфоцитів та їх активізаційних маркерів за умов різних ІПС у хворих із різними нозологіями САХ. У хворих на САХ спостерігалась активація цитотоксичних клітин (збільшення $CD8^{+}$ -лімфоцитів, NK-клітин) – особливо в пацієнтів із синдромом активованих інфекцій та аутоімунними імунopatологічними синдромами; посилення запальних реакцій, у т. ч. аутоімунного генезу через посилену експресію активізаційних маркерів на лімфоцитах ($CD25^{+}$, $CD3^{+}HLA\ DR^{+}$) – у хворих із синдромом активованих інфекцій, АФС, гіперIgE синдромом; посилення аутоімунних реакцій за гуморальним типом (збільшення числа В-лімфоцитів) – у хворих із АФС, КГС, гіперIgE синдромом). Кількість $CD4^{+}/25^{+}$ -клітин у хворих на САХ з активованою EBV-інфекцією була підвищеною, що може розглядатися як компенсаторна захисна реакція, а у хворих з КГС – зниженою, що можна трактувати як виснаження з дизрегуляцією системи регуляторних клітин. Результати наших досліджень вказують на підвищену активність імунних

клітин і неефективність регуляції імунної системи в т.ч. за участю регуляторних Т-клітин (Treg), які мають захисну дію. Швидше за все, функціональний дисбаланс цих імунокомпетентних клітин призводить до формування патологічної відповіді при САХ.

У хворих на САХ із синдромом активованих інфекцій та з КГС спостерігалось вірогідне збільшення загального сироваткового IgE. Висока концентрація ЦІК домінувала у хворих із ГКС, КГС і АФС. Особливо високий вміст кріоглобулінів і кріофібриногену виявився у хворих на САХ з активованою хронічною HSV^{1/2}-інфекцією й EBV-інфекцією, ГКС, АФС, частіше при СЧВ і СВ.

Розширено знання щодо рівня IFN- α у сироватці крові та слині за умов синдрому активованих інфекцій, аутоімунного та гіперIgE реакінового синдромів у хворих з різними нозологіями САХ. Вміст IFN- α в слині виявився високим у хворих на САХ з активною фазою HSV^{1/2}-інфекції; у хворих з кріоглобулінемічним синдромом; більшим в крові і слині – у хворих на САХ із ДНК(+) EBV, з АФС, з гіперIgE синдромом.

Проведений поглиблений порівняльний аналіз функціональної активності Th1-, Th2-, Th3-лімфоцитів за умов синдрому активованої *S. trachomatis*-інфекції й гіперIgE реакінового синдрому на основі синтезу IL2, IL4, IL5, IL10. У хворих на САХ із *S. trachomatis* ДНК(+) рівень сироваткового IL2 у був вищим, а вміст IL10 мав чітку тенденцію до зниження. Більш виражені зміни вказаних показників спостерігалися в хворих на СВ. У хворих на САХ із гіперIgE синдромом спостерігалось збільшення концентрації IL4 й IL5 порівнюючи з хворими на САХ із нормальним вмістом сироваткового IgE. Підвищення рівня вказаних цитокінів стало причиною посилення функціональної активності Th2-лімфоцитів, В-лімфоцитів, пригнічення реакцій Th1-лімфоцитів, еозинофілії, що, в свою чергу, призводило до пригнічення протівірусного захисту.

Вперше проведений аналіз стану апоптичної активності гранулоцитів, моноцитів, лімфоцитів за умов гіперімунокомплексного синдрому. У хворих

на САХ із ГКС, порівнюючи з хворими на САХ із нормальним вмістом ЦК, встановлено більша кількість апоптичних гранулоцитів, некротичних гранулоцитів, апоптичних моноцитів і апоптичних лімфоцитів. Індекс відмираючих гранулоцитів, моноцитів і лімфоцитів, виявився високим у всіх хворих на САХ, особливо у хворих на СЧВ та СВ, порівнюючи з хворими на РА і ПХ.

На основі отриманих у процесі дослідження результатів визначені фактори ризику розвитку ІПС у хворих на САХ, що дало змогу вперше розробити математичні моделі ризику формування ІПС у хворих на САХ.

Хворим на САХ збула апропонована етіотропна й патогенетична терапія супроводу на тлі базового лікування за умов ІПС: синдромів активованих інфекцій (*C. trachomatis*-, HSV $\frac{1}{2}$ - та EBV-інфекції); аутоімунних (гіперімунокомплексного, кріоглобулінемічного, антифосфоліпідного) та гіперIgE реакінового синдромів); визначена її інфектологічна та клініко-імунологічна ефективність.

Вперше доведена фармако-економічна доцільність застосування раціональної терапії супроводу різних ІПС (синдромів активованих інфекцій: *C. trachomatis*-інфекції, HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції та EBV-інфекції); аутоімунних (гіперімунокомплексного, кріоглобулінемічного, антифосфоліпідного) та гіперIgE реакінового синдромів) у хворих на САХ.

Ключові слова: системні аутоімунні хвороби, імунопатологічні синдроми, miR155, 146a, BART-13,-15, TLR9, фармакоекономіка, раціональна терапія супроводу.

ABSTRACT

Hayduchok I. H. Immunopathological syndromes in patients with systemic autoimmune diseases: immunopathogenesis and patient surveillance. – As manuscript.

The thesis for the scientific degree of the doctor of medical sciences in specialty 14.03.08 – Immunology and Allergology. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, 2021.

This disertation is dedicated to the study of the immune - dependent and molecular genetic mechanisms of the development of immunopathological syndromes in patients with systemic autoimmune diseases, and to the study of their prevalence and management of such patients with assessment of pharmacotherapeutic and pharmacoeconomic feasibility of support therapy.

It as improved the model of the formation of persistent Chlamydia infection forms in the experiment and determinated the role of apoptosis in this pathology. Also it was performed the experimental modeling of persistent chlamydial infection in vitro for reactivation infection study in vivo models and described the role of apoptosis in the formation of persistent chlamydia infection forms. It was found that the strain *C. trachomatis* showed a clear anti apoptotic effect, and isolated aberrant forms of *C. trachomatis* from the penicillin system were reorganized into typical elementary and reticular bodies with the subsequent development of a manifest infection, depended on the pathogen severity.

The proposed provisions and conclusions of the scientific study are presented in the materials of the survey on 445 patients with systemic autoimmune diseases (SAD) of both sexes aged 18 to 75 years (mean age – 38.1 ± 9.9 years, men – 128 (28.2%)) According to the calculations, the majority of patients were women and in the young age group between 25-44 years (66.8%). All patients were divided into groups depending on the nosological forms of SAD and immunopathological syndromes depending of the main disease. All 455 patients

were divided into groups according to the nosological forms of SAD: systemic lupus erythematosus (SLE) – 85 (18.7%) patients, systemic vasculitis (SV) – 113 (24.8%) patients, rheumatoid arthritis (RA) – 145 (31.9%) patients, psoriatic disease – 112 (24.6%) patients. Of all these patients, 75 patients (15 patients with SLE, 23 patients with SV, 25 patients with RA and 12 patients with psoriasis) were selected, who were tested only for the presence of markers of chlamydial infection.

For the first time on the basis of the personalized infectious and immunological examination the following three groups of immunopathological syndromes (IPS) were distinguished: 1) syndromes of activated infections (C. trachomatis-, HSV^{1/2}- and EBV-infections); 2) autoimmune syndromes (hyperimmunocomplex, cryoglobulinemic, antiphospholipid); 3) hyperIgE reagenic syndrome.

The following prevalence of IPS was established: 1) syndrome of activated chlamydial infection – 40.0%; 2) syndrome of activated HSV^{1/2} infection – 22.8%; 3) syndrome of activated EBV infection – 61.2%; 4) hyperimmunocomplex syndrome – 67.7%; 5) cryoglobulinemic syndrome – 31.1%; 6) antiphospholipid syndrome – 15.0%; 3) hyperIgE reagenic syndrome – 31.9%.

The dominant role of C. trachomatis and EBV infection has been established in the IPS development. Moreover, the EBV infection dominated in patients with SAD with the maximum frequency in patients with cryoglobulinemic (69.2%) and hyperimmunocomplex IPS (67.7%). The largest number of patients with SAD and activated HSV infection was observed among patients with antiphospholipid syndrome. For these patients the combined influence of HSV and EBV (27.6%) on immune-dependent mechanisms of IPS development was established.

Activated EBV infection syndrome and hyperimmunocomplex syndrome were observed mostly in patients with SLE (71.4% and 70.0%, respectively) and SV (84.3% and 86.7% of patients, respectively).

The role of miR146a and miR155 and TLR9 expression by monocytes, lymphocytes and granulocytes in patients with different types of SAD

immunopathological syndromes (IPS) were studied for the first time. It was proved that the increase in miR155 level versus decrease in miR146a level supported the intensification of the chronic inflammatory process and activation of autoimmune reactions, and negatively influenced on the exciting and oxidative phagocytic activity of monocytes and neutrophils. Patients with SAD and with activated Ch. trachomatis-infection and APS there was showed the high expression of TLR9 in granulocytes, in comparison with the patients with other IPS in whome the high expression of TLR9 was found only in monocytes and lymphocytes. Study of miR EBV (BART-13, BART-15) in EBV activated infection was innovatively proposed, e.g. before and after the use of antiviral therapy together with basic treatment as a criterion for activating the specified infection and / or determining the effectiveness of the treatment.

There were updated scientific data due to phagocyte neutrophils activity status in the case of activated Chlamydia trachomatis infection and monocyte phagocytes in the case of activated chronic HSV $\frac{1}{2}$ and EBV infection in patients with SAD. In patients with SAD together with comorbid syndromes observed the functional rearrangement of cells of the phagocytic system. In patients with SAD and different types of IPS fixed the different phagocytic activity of neutrophils and monocytes depending on the types of IPS. Thus, in the case of activated chronic chlamydial infection there was observed a greater suppression of neutrophil excitatory ability, at the same time in the case of HSV $\frac{1}{2}$ infection – decreased only the reserve oxide capacity of monocytes, and in the case of EBV infection with the reduced spontaneous monocyte capacity fixed the increase of spontaneous oxide capacity of neutrophils and monocytes, which became effective inflammatory as well as autoimmune processes, especially in patients with SLE and SV.

In patients with SAD and with HCIC, CGS and hyperIgE syndrome were observed the inhibition of the reserve ability, less spontaneous monocytes ability capturing, and in patients with APS both with decreased reserve oxidative monocytes capacity the increased spontaneous oxidative neutrophils capacity was observed.

Thus, phagocytosis in patients with SAD was accompanied by partial suppression of spontaneous and reserve exciting capabilities of neutrophils on the background of HCIC, APS, activated C. trachomatis-infection. In patients with SAD with other immunopathological syndromes, inhibition of the excitability of monocytes was observed. Spontaneous oxide capacity of monocytes and neutrophils were enhanced in patients with SAD and activated EBV infection and patients with APS, 38.6% of whom were in the active phase of chronic EBV infection.

The knowledge of the population state, subpopulation composition of lymphocytes, their activation markers in patients with different IPS and with different nosologies of SAD. Activation of cytotoxic cells (increase of CD8⁺ lymphocytes, NK cells) was observed in patients with SAD – especially in patients with activated infections syndrome and autoimmune immunopathological syndromes; intensification of inflammatory reactions, including autoimmune genesis due to increased expression of activation markers on lymphocytes (CD25⁺, CD3⁺ HLA DR⁺) – in patients with activated infections syndrome, APS, hyperIgE syndrome; strengthening of autoimmune reactions of humoral type (increase in number of B-lymphocytes) – in patients with APS, CGS, a hyperIgE syndrome). The number of CD4⁺ / 25⁺ cells in patients with SAD with activated EBV infection was increased, which can be considered as a compensatory protective response, and in patients with CGS – decreased, which can be interpreted as depletion and dysregulation of the regulatory cell system. The results of our studies indicate increased activity of immune cells and ineffective regulation of the immune system, including the participation of regulatory T cells (Treg), which have a protective effect. Most likely, the functional imbalance of these immunocompetent cells leads to the formation of a pathological response in SAD. A significant increase of total serum IgE was observed in patients with SAD with activated infections syndrome and CGS. High concentrations of CIC dominated in patients with HCIC, CGS and APS. Especially the high level of cryoglobulins and

cryofibrinogen was found in patients with SAD and activated chronic HSV^{1/2} infection and EBV infection, HCIC, APS, mainly in patients with SLE and SV.

It was extended the knowledge about the level of IFN- α in serum and saliva in the case of activated infections syndrome, autoimmune and hyperIgE reagenic syndromes in patients with different types of SAD. The level of IFN- α in saliva was especially high in patients with SAD and an active phase of HSV^{1/2} infection; in patients with cryoglobulinemic syndrome; greater in blood and saliva – in patients with SAD and DNA (+) EBV, with APS, with hyperIgE syndrome.

Taking in to account the syndrome of activated C. trachomatis infection and hyperIgE reagenic syndrome provided the functional activity of Th1-, Th2-, Th3-lymphocytes on the base of the synthesis of IL2, IL4, IL5, IL10. In patients with SAD with C. trachomatis DNA(+) the level of serum IL2 was higher, and IL10 level had a clear tendency to decrease. More pronounced changes in these indicators were observed in patients with SV. In patients with SAD and hyperIgE syndrome there was an increase of the concentration of IL4 and IL5 compared to patients with SAD with normal serum IgE observed. The increase of the cytokines in these patients caused by the increased functional activity of Th2-lymphocytes, B-lymphocytes, inhibition of Th1-lymphocyte reaction and eosinophilia.

For the first time was provided the analysis of apoptotic granulocytes, monocytes and lymphocytes activity in the case of a hyperimmunocomplex syndrome. Compared the patients with SAD and normal CIC level to the patients with SAD and HCIC observed the larger number of apoptotic granulocytes, necrotic granulocytes, apoptotic monocytes and apoptotic lymphocytes. The index of apoptosing granulocytes, monocytes and lymphocytes was higher in all patients with SAD, especially in patients with SLE and SV, compared to the patients with RA and PD.

On the basis of results obtained by athere were identified the risk factors of IPS development in patients with SAD. For the first time it allowed us to develop mathematical model of the risk factors of IPS formation in patients with SAD.

For the patients with SAD it was offered etiotropic and pathogenetic support therapy on the background of basic treatment and IPS: syndromes of activated infections (C. trachomatis-, HSV^{1/2}- and EBV-infection); autoimmune (hyperimmunocomplex, cryoglobulinemic, antiphospholipid) and hyperIgE reagenic syndromes).

For the first time it was proved the pharmacoeconomic expediency of the support therapy of various IPS (syndromes of activated infections: C. trachomatis-infection, HSV^{1/2}-infection and EBV-infection); autoimmune (hyperimmunocomplex, cryoglobulinemic, antiphospholipid) and hyperIgE reagenic syndromes) in patients with SAD.

Key words: systemic autoimmune diseases, immunopathological syndroms, miR155, miR146a, BART-13, -15, TLR9, pharmacoeconomics, rational concomitant therapy.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті в наукових фахових виданнях України:

1. Гончаренко В. В., Джорасва С. К., **Гайдучок І. Г.**, Волков Т. О., Волянський А. Ю. Особливості впливу збудників родини Chlamydiaceae на життєздатність перещеплюваних клітин різного походження. *Інфекц. хвороби*. 2011. № 4. С. 50-54. doi: 10.11603/1681-2727.2011.4.618. (Особистий внесок здобувача: участь у формулюванні задач дослідження, проведення експериментів, статистична обробка результатів, участь в обговоренні та інтерпретації результатів, написання статті).
2. Чоп'як В. В., **Гайдучок І. Г.**, Ломіковська М. П. Експериментальний хламідіоз. *Проблеми екол. та мед. генетики і клін. імунології*. 2012. Вип. 6(114). С. 105–116. (Особистий внесок здобувача: участь в обговоренні та аналізі літературних даних, їх систематизуванні, написанні статті).
3. **Гайдучок І. Г.** Система шаперонів при хламідійній інфекції. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2012. № 1. С. 118–122.
4. Горбаль Н. М., Іщейкін К. Е., Потьомкіна Г. О., **Гайдучок І. Г.**, Кріль І. Й., Чоп'як В. В. Моніторинг синтезу IFN-α на місцевому та системному рівнях у хворих на рецидивуючу просту герпесвірусну інфекцію. *Проблеми екології та медицини*. 2018. Т. 22, № 5-6. С. 3–9. (Дисертант приймав участь у теоретичному обґрунтуванні, формулюванні задач дослідження та інтерпретації результатів).
5. **Гайдучок І. Г.**, Ліщук-Якимович Х. О. Біофлавоноїди та імунорегуляторні зміни у хворих на системні аутоімунні захворювання. *Імунологія та алергологія*. 2019. №. 1. С. 38–45. (Дисертантом проведено підбір, аналіз та систематизація матеріалу).
6. Горбаль Н. М., Іщейкін К. Е., Потьомкіна Г. О., **Гайдучок І. Г.**,

Кріль І. Й., Чопяк В. В. Особливості продукції IFN- α у хворих на рецидивуючу герпесвірусну інфекцію 1-го та 2-го типів. *Сімейна медицина*. 2019. № 3(83). С. 37–42. (Особистий внесок здобувача: участь в обговоренні та аналізі літературних даних, їх систематизуванні, написанні статті).

7. **Гайдучок І. Г., Федоров Ю. В., Ліщук-Якимович Х. О., Пукаляк Р. М., Могільницька Л. А.** Бігуаніди та імунні зміни у хворих на системні захворювання сполучної тканини з метаболічним синдромом. *Експерим. та клін. фізіологія і біохімія*. 2019. № 4(88). С. 29–37. (Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел з даної проблеми, набір хворих, узагальнення результатів, підготовка матеріалів до друку).

8. **Гайдучок І. Г., Федоров Ю. В., Ліщук-Якимович Х. О., Пукаляк Р. М.** Стан гуморального імунітету у хворих на системні захворювання сполучної тканини з активованою хронічною простою герпетичною інфекцією. *Імунологія та алергологія*. 2020. № 1. С. 64–71. (Автором проведено огляд сучасних літературних джерел з даної проблеми та аналіз отриманих даних).

9. Горбаль Н. М., Чопяк В. В., Синенький О. В., **Гайдучок І. Г.** Особливості фенотипового розподілу лімфоцитів та їх активізаційних маркерів у пацієнтів із інфекцією спричиненою вірусом простого герпесу та системними захворюваннями сполучної тканини. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Ser. Medicine*. 2020. Iss. 40. P. 23–32. (Особистий внесок здобувача: участь в обговоренні та аналізі літературних даних, їх систематизуванні, написанні статті).

10. **Гайдучок І. Г., Федоров Ю. В., Ліщук-Якимович Х. О., Пукаляк Р. М.** Особливості клітинного імунітету у хворих на системні захворювання сполучної тканини з хронічною активованою простою герпетичною інфекцією. *Буковин. мед. вісн.* 2020. Т. 24, № 1(93). С. 46–53.

(Особистий внесок здобувача: участь у формулюванні задач дослідження, проведення експериментів, статистична обробка результатів, участь в обговоренні та інтерпретації результатів, написання статті).

11. **Гайдучок І. Г.,** Зубченко С. О., Юр'єв С. Д., Чопяк В. В. Оцінка клінічної ефективності алергенімунотерапії у пацієнтів з алергічними хворобами. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2020. № 3-4. С. 71–78. *(Особистий внесок здобувача: участь в обговоренні та аналізі літературних даних, їх систематизуванні, написанні статті).*

12. **Гайдучок І. Г.,** Ліщук-Якимович Х. О. Тактика ведення хворих на системні автоімунні хвороби в активній фазі хронічної інфекції, викликаній вірусами простого герпесу. *Acta Medica Leopoliensia*. 2020. Т. 26, № 2-3. С. 21–27. *(Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел з даної проблеми, набір хворих, узагальнення і тлумачення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку).*

13. Ємченко Я. О., Іщейкін К. Є., Кайдашев І. П., **Гайдучок І. Г.** Піоглітазон у лікуванні хворих з коморбідністю псоріатичної хвороби та аліментарного ожиріння. *Укр. журн. дерматології, венерології, косметології*. 2021. № 1. С. 5–14. *(Особистий внесок здобувача: участь у формулюванні задач дослідження, проведення експериментів, статистична обробка результатів, участь в обговоренні та інтерпретації результатів, написання статті).*

14. Ємченко Я. О., Іщейкін К. Є., Кайдашев І. П., Безега О. В., **Гайдучок І. Г.** Дослідження взаємозв'язку циркадного ритму з тяжкістю перебігу псоріазу та ожиріння. *Acta Medica Leopoliensia*. 2021. Т. 27, № 1-2. С. 22-29. *(Особистий внесок здобувача: участь в обговоренні та аналізі літературних даних, їх систематизуванні, написанні статті).*

15. Lishchuk-Yakymovych K., **Hayduchok I.**, Ishcheikin K., Chopyak V. Immune-related mechanisms, molecular and genetic characteristics of patients with the systemic connective tissue diseases with cryoglobulinemic syndrome. *Medical sciences*. 2021. № 1. P. 115-122. (*Особистий внесок здобувача: участь у формулюванні задач дослідження, проведення експериментів, статистична обробка результатів, участь в обговоренні та інтерпретації результатів, написання статті*).

16. **Hayduchok V. O.**, Shapovalova K. E., Ishcheikin V. V., Chopyak V. V., Shapovalov (JR.) V. V. Pharmaeconomic approaches for pharmacotherapy of Rheumatoid arthritis. *Likars'ka Sprava*. 2021. No 1-2. P. 54–63. doi: 10.31640/JVD.12.2021. (*Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел з даної проблеми, набір хворих, узагальнення і тлумачення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку*).

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації у зарубіжних виданнях та у виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз:

17. **Гайдучок І. Г.**, Ломіковська М. П., Потьомкіна Г. О., Зубченко С. О., Кріль І. Й., Іщейкін К. Є., Чопяк В. В. Особливості експресії TLR9 на імунокомпетентних клітинах у хворих на реактивний артрит з хронічною Епштейна–Барр вірусною інфекцією. *Світ медицини та біології*. 2020. № 1(71). С. 83–88 (**Web of Science**). (*Особистий внесок здобувача: збір матеріалу, узагальнення отриманих результатів, підготовка тексту статті*).

18. **Haiduchok I. H.**, Horbal N. M., Potemkina G. O., Fedorov Y. V., Chopyak V. V. Recurrent herpes simplex evaluation of interferonogenesis at the local and systemic levels. *Світ медицини та біології*. 2021. No 2(76). P. 193–197. doi: 10.26724/2079-8334-2021-2-76-193-197. (**Web of Science**) (*Особистий внесок здобувача: участь у формулюванні задач дослідження,*

проведення експериментів, статистична обробка результатів, участь в обговоренні та інтерпретації результатів, написання статті).

19. **Hayduchok I.** Pharmacotherapy of immunopathological syndromes among patients with systemic lupus erythematosus based on ABC/VEN analysis. *Acta Scientific Medical Science*. 2021. Vol. 5, Iss. 6. P. 67–73. doi: 10.31080/ASMS 2020.05.0925.

20. **Hayduchok I.** Pharmacotherapy of Systemic Vasculitis Combined with Cryoglobulinemic Syndrome using Pharmacoeconomic Approaches. *Global Journal of Health Science*. 2021. Vol. 13, No 7. P. 78–88. doi: 10.5539/gjhs.v13n7p78 2021. Vol.44 (1). P.252-262. doi:<https://doi.org/10.23856/4430> (**Index Copernicus**).

21. **Hayduchok I.** Pharmacotherapy of Systemic autoimmune diseases in conditions of the COVID-19 pandemic: innovative experimental study. *Science Review*. 2021. Vol.13 (38). P.1-7. (*Science Review*.https://doi.org/10.31435/rsglobal_sr/30072021 (**Index Copernicus**))

22. **Hayduchok I.** The use of hepatoprotectors in the pharmacotherapy of comorbid vasculitis with cryoglobulinemic syndrome. *Scientific journal of Polonia university*. 2021. Vol.44 (1). P.252-262. doi:<https://doi.org/10.23856/4430>

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

23. **Гайдучок І. Г., Гончаренко В. В., Джораєва С. К., Волков Т. О.** Експериментальне моделювання персистуючої хламідійної інфекції in vitro. *Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності: матеріали XV з'їзду укр. наук.-мед. тов-ва мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім. Д. К. Заболотного, 2011, 23-25 листоп., м. Харків. Харків, 2011. С. 109–110. (Особисто здобувачем здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, написання тез).*

24. **Гайдучок І. Г.,** Джораєва С. К., Мавров Г. І., Гончаренко В. В., Куйбіда Л. Ю., Кучма М. В., Волянська Н. П., Гушилик Б. І., Чопяк В. В. Удосконалення методів культуральної мікробіологічної діагностики хламідіозів. *Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності: матеріали XV з'їзду укр. наук.-мед. тов-ва мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім. Д. К. Заболотного*, 2011, 23-25 листоп., м. Харків. Харків, 2011. С. 141–142. (Здобувачем зібрано матеріал, проведено статистичну обробку та аналіз отриманих результатів)

25. **Гайдучок І. Г.,** Менкус О. В., Пономаренко С. В., Порт О. В., Свидюк А. И., Мартіросян І. О. Антилізоцимна активність мікроорганізмів, як фактор персистентції при захворюванні на ревматоїдний артрит. *Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності: матеріали XV з'їзду укр. наук.-мед. тов-ва мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім. Д. К. Заболотного*, 2011, 23-25 листоп., м. Харків. Харків, 2011. С. 194–198. (Здобувачем проведено клінічне дослідження, статистичну обробку, сформульовано висновки)

26. **Гайдучок І. Г.,** Джелали В. В., Волянський А. Ю. Волянський Д. Л., Конорева Е. С., Вальчук С. И., Глазунова Л. И. Биосенсор на основі мономолекулярного слоя антител *staphylococcus aureus* для регистрации антигенов *staphylococcus aureus*. *Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності: матеріали XV з'їзду укр. наук.-мед. тов-ва мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім. Д. К. Заболотного*, 2011, 23-25 листоп., м. Харків. Харків, 2011. С. 199. (Здобувачем зібрано матеріал, проведено статистичну обробку та аналіз отриманих результатів)

27. **Гайдучок І. Г.,** Нестеренко А. М., Кучма І. Ю., Коляда О. Н. Влияние *H.Influenzae* и *C.Albicans* на синтез цитокинов мононуклеарными

клетками периферическої крові *in vitro* при хроническом аденоидите. *Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності*: матеріали XV з'їзду укр. наук.-мед. тов-ва мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім. Д. К. Заболотного, 2011, 23-25 листоп., м. Харків. Харків, 2011. С. 206. (Здобувачем проведено клінічне дослідження, статистичну обробку, сформульовано висновки)

28. **Гайдучок І. Г.,** Волянський А. Ю., Давидова Т. В., Кучма І. Ю. Зв'язок між кількісним складом та імуногенністю протигрипозних вакцин. *Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності*: матеріали XV з'їзду укр. наук.-мед. тов-ва мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім. Д. К. Заболотного, 2011, 23-25 листоп., м. Харків. Харків, 2011. С. 207. (Здобувачем проведено клінічне дослідження, статистичну обробку, сформульовано висновки)

29. **Гайдучок І. Г.,** Колотова Т. Ю., Давидова Т. В., Мізін В. В., Менкус О. В., Кучма А. Ю., Волянський І. Ю., Хданова О. В. Означення механізмів генетичної мінливості мікробів як основа для цілеспрямованого конструювання імунобіологічних засобів. *Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності*: матеріали XV з'їзду укр. наук.-мед. тов-ва мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім. Д. К. Заболотного, 2011, 23-25 листоп., м. Харків. Харків, 2011. С. 210. (Здобувачем зібрано матеріал, проведено статистичну обробку та аналіз отриманих результатів)

30. **Гайдучок І. Г.,** Волков А. А., Кучма М. В., Номеровченко В. В., Гушилик Б. И., Корнеев А. И. Сравнительная характеристика продукции противовоспалительных цитокинов и иммунофенотипа лимфоцитов крови при хирургическом сепсисе. *Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності*: матеріали XV з'їзду укр. наук.-мед. тов-ва мікробіологів, епідеміологів та паразитологів

ім. Д. К. Заболотного, 2011, 23-25 листоп., м. Харків. Харків, 2011. С. 211. (Автором проведено огляд сучасних літературних джерел з даної проблеми та аналіз отриманих даних).

31. **Гайдучок І. Г.,** Солонина Н. Л., Маслянчук О. А., Волянська Н. О., Черняєва Т. А., Пантьо В. В., Гушилик Б. І. Ступінь впливу похідних четвертинного амонію на елімінацію R-плазмід. *Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності: матеріали XV з'їзду укр. наук.-мед. тов-ва мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім. Д. К. Заболотного, 2011, 23-25 листоп., м. Харків. Харків, 2011. С. 216. (Здобувачем зібрано матеріал, проведено статистичну обробку та аналіз отриманих результатів)*

32. **Гайдучок І. Г.,** Петрова О. А., Бузинна Ю. Б., Мельник А. Л. Роль клінічно значущих патогенів у розвитку інфекційних та соматичних захворювань. *Анали Мечников. ін-ту. 2012. № 4: Стратегія і тактика боротьби з інфекційними захворюваннями: міжнар. наук.-практ. конф., 17-18 жовт. 2012, м. Харків. С. 82. (Здобувачем зібрано матеріал, проведено статистичну обробку та аналіз отриманих результатів)*

33. **Гайдучок І. Г.** Хронічна хламідійна інфекція та процеси апоптозу лейкоцитів крові. *Таврич. мед.-биол. вестн. 2012. Т. 15, № 3, (ч. 2). С. 316.*

Список друкованих робіт (інформаційні листи, патенти, підручники, монографії) 2008-2021 р.р.

34. **Гайдучок І. Г.,** Федорів Я.-Р. М., Регеда М. С., Філіп'юк А. Л., Грицко Р. Ю., Регеда М. М. Хвороби органів дихання: навч. посіб. Львів: Магнолія, 2011. 480 с.

35. **Гайдучок І. Г.,** Чопяк В. В., Толстяк Я. Ф., Іщейкін К. В., Синенький О. В. Системний червоний вовчак: діагностика, лікування, профілактика: монографія. Львів: ЗУКЦ, 2019, 270 с.
36. **Гайдучок І. Г.,** Регеда М. С., Кресюк В. Й., Фрайт В. М. Невідкладні стани: підручник. Вид. четверте, доп. та пер. Львів: Магнолія, 2019. 847 с.
37. **Гайдучок І. Г.,** Шаповалова В. О., Шаповалов В. В., Шаповалов Вал. В., Зброжек С. І. Навчальний план та програма циклу тематичного удосконалення «Особливості діяльності закладів охорони здоров'я під час карантину, спричиненого коронавірусом SARS-CoV-2». Харків: ХМАПО, 2020. 19 с.
38. **Гайдучок І. Г.,** Шаповалова В. О., Шаповалов Вал. В., Шаповалов В. В. Режим контролю лікарських засобів для фармакотерапії ревматоїдного артрити: інформ. лист про нововведення, № 36. Київ: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2021, 7 с.
39. **Гайдучок І. Г.,** Шаповалова В. О., Шаповалов Вал. В., Шаповалов В. В. Режим контролю лікарських засобів для фармакотерапії системного червоного вовчака: інформ. лист про нововведення, № 37. Київ: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2021. 7 с.
40. **Гайдучок І. Г.,** Шаповалова В., Шаповалов Вал. В., Шаповалов В. В. Режим контролю лікарських засобів для фармакотерапії васкуліту Шенлейн-Геноха: інформ. лист про нововведення. № 64. Київ: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2021. 7 с.
41. **Гайдучок І. Г.,** Шаповалова В. О., Шаповалов Вал. В., Шаповалов В. В. Режим контролю лікарських засобів для фармакотерапії псоріатичних та ентеропатичних артропатій: інформ. лист про нововведення, № 65. Київ: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2021. 7 с.

42. **Гайдучок І. Г., Шаповалова В. О., Шаповалов Вал. В., Шаповалов В. В.** Режим контролю лікарських засобів для фармакотерапії захворювань за МКХ-10 N30: інформ. лист про нововведення, № 223. Київ: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2020. 6 с.

43. **Гайдучок І. Г., Шаповалова В. О., Шаповалов Вал. В., Шаповалов В. В.** Режим контролю лікарських засобів для фармакотерапії розладів здоров'я (МКХ-10 N92): інформ. лист про нововведення, № 224. Київ: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2020. 7 с.

44. **Гайдучок І. Г., Шаповалова В. О., Шаповалов Вал. В., Шаповалов В. В.** Режим контролю лікарських засобів для фармакотерапії коронавірусної хвороби (COVID-19) у хворих на системні захворювання: інформ. лист про нововведення, № 225. Київ: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2020. 6 с.

45. **Гайдучок І. Г., Шаповалова В. О., Шаповалов Вал. В., Шаповалов В. В.** Режим контролю антибактеріальних лікарських засобів для фармакотерапії коронавірусної хвороби (COVID-19) у пацієнтів з дуальними розладами: інформ. лист про нововведення, № 230. Київ: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2020. 6 с.

Наукові праці, що додатково відображають зміст дисертації:

46. **Гайдучок І. Г., Суходуб Л. Б., Волянський А. Ю., Суходуб Л. Ф., Гушилик Б. І., Казмірчук В. В., Шульга Н. М., Поволокіна І. В., Парусов А. В.** Біосумісні кальцій-фосфатні покриття для металевих імплантів. *Анали Мечников. ін-ту.* 2011. № 4. С. 252–257. *(Особистий внесок здобувача: участь у формулюванні задач дослідження, проведення експериментів, статистична обробка результатів, участь в обговоренні та інтерпретації результатів, написання статті).*

47. **Гайдучок І. Г.,** Гончаренко В. В., Джораєва С. К., Кучма І. Ю., Мельник А. Л., Пиллюгін С. В., Волянський А. Ю., Волков Т. О., Лахман С. М., Первомайська О. Е. Особливості культивування збудників хламідіозів на перещеплюваній лінії клітин McCoу з використанням амінокислот. *Вет. медицина*. 2011. Вип. 95. С. 333–335. *(Особистий внесок здобувача: участь у формулюванні задач дослідження, проведення експериментів, статистична обробка результатів, участь в обговоренні та інтерпретації результатів, написання статті).*

48. **Гайдучок І. Г.,** Джораєва С. К., Волков Т. О., Пиллюгін Ю. Б., Бузинна Ю. Б., Гушилик Б. І. Оригінальні підходи до удосконалення методів ізоляції екстрагенітальних хламідій від людей і тварин. *Вет. медицина*. 2013. Вип. 97. С. 68–70. *(Особистий внесок здобувача: участь у формулюванні задач дослідження, проведення експериментів, статистична обробка результатів, участь в обговоренні та інтерпретації результатів, написання статті).*

49. **Hayduchok I.,** Shapovalov V. Organizational and legal measures of state control of reforming and modernizing the health care on principles of pharmaceutical and medical law. *Actual Problems of Medicine and Pharmacy*. 2020. Vol. 1(1-2). P. 29-38. URL: <https://apmplmi.com/index.php/apmp/article/view/11> (date of the view: 15.01.2021) (In Ukrainian). *(Особистий внесок здобувача: участь у формулюванні задач дослідження, проведення експериментів, статистична обробка результатів, участь в обговоренні та інтерпретації результатів, написання статті).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	34
ВСТУП	36
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ІМУННІ ТА ІМУНОЗАЛЕЖНІ МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ІМУНОПАТОЛОГІЧНИХ СИНДРОМІВ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНІ АУТОІМУННІ ХВОРОБИ (Огляд літератури)	49
1.1 Системні аутоімунні хвороби: поширеність та імунопатогенез	49
1.1.1 Роль регуляторних клітин у формуванні імунопатологічних синдромів у хворих на системні аутоімунні хвороби	56
1.1.2 Роль апоптозу в формуванні імунопатологічних синдромів при системних аутоімунних хворобах	60
1.1.3 Роль Toll-подібних рецепторів у формуванні аутоімунних хвороб	66
1.1.4 Роль мікроРНК у формуванні системних аутоімунних хвороб	72
1.2 Імунопатологічні синдроми	78
1.2.1 Синдроми активованих герпесвірусних інфекцій та хламідійної інфекції в хворих на системні аутоімунні хвороби	79
1.2.2 Гіперімунокомплексний синдром	86
1.2.3 Кріоглобулінемічний синдром	89
1.2.4 Антифосфоліпідний синдром	93
1.2.5 Реагіновий гіперIgE синдром	95

1.3	Базова терапія та терапія супроводу у хворих на системні аутоімунні хвороби	98
РОЗДІЛ 2	МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ	104
2.1	Клінічні особливості та загальна характеристика хворих на системні аутоімунні хвороби (системний червоний вовчак, системні васкуліти, ревматоїдний артрит та псоріатичну хворобу)	104
2.2	Методи дослідження	110
2.2.1.	Оцінка фагоцитарної та оксидантної активності клітин венозної крові	111
2.2.2.	Визначення концентрації циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові	112
2.2.3	Визначення основних популяцій, субпопуляцій лімфоцитів та регуляторних клітин у венозній крові хворого	113
2.2.4	Визначення імуноглобулінів класів IgM та IgG до вірусів простого герпесу першого /другого типів, до вірусу Епштейна-Барр та IgM, IgG, IgA до Chlamydia trachomatis	114
2.2.5	Визначення білку теплового шоку-60 та основного мембранного білка хламідій у сироватці крові	115
2.2.6	Визначення специфічної ДНК вірусів простого герпесу першого/другого типів, Епштейна-Барр вірусу, Chlamydia trachomatis в плазмі крові, слині та зішкрябах слизових оболонок	116
2.2.7.	Визначення рівня експресії мікроРНК-155 та мікроРНК-146а у сироватці крові	117

- 2.2.8 Кількісне визначення рівня експресії TLR9 лімфоцитів у венозній крові за допомогою методу проточної цитометрії 117
- 2.2.9 Визначення рівнів загального сироваткового Ig M, G, A, E у сироватці крові 118
- 2.2.10 Визначення рівнів антифосфоліпідних антитіл у сироватці крові 119
- 2.2.11 Визначення числа апоптичних та вторинно-некротичних моноцитів, нейтрофілів, лімфоцитів у венозній крові методом ApoLect 119
- 2.2.12. Визначення рівня кріоглобулінів і кріофібриногену в сироватці крові 120
- 2.2.13. Визначення концентрації ІФН- α (у крові та слині), ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10 (в сироватці крові) 121
- 2.2.14. Дослідження рівня С3-компоненту комплемента в сироватці крові 121
- 2.2.15 Моделювання персистентної хламідійної інфекції *in vitro* при інтродукції на моношар клітин L929 штаму Ugc *C. trachomatis* 122
- 2.2.16 Моделювання апоптозу в перещеплюваних клітинах ліній L 929 та Нер-2 при хламідійній інфекції 122
- 2.2.17 Комплексні фармакоекономічні, клініко-фармакологічні, маркетингові, нормативно-правові, документальні, 123

	графічні методи	
	2.2.18 Статистичні методи дослідження	124
РОЗДІЛ 3	ОЦІНКА ПЕРСИСТЕНЦІЇ CHLAMYDIA TRACHOMATIS В ЕКСПЕРИМЕНТІ. ІМУННІ ТА ІМУНОЗАЛЕЖНІ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ПЕРЕБІГУ СИСТЕМНИХ АУТОІМУННИХ ХВОРОБ У ПАЦІЄНТІВ З АКТИВНОЮ ФАЗОЮ ХРОНІЧНОЇ ХЛАМІДІЙНОЇ ІНФЕКЦІЇ	129
3.1	Оцінка персистенції Chlamydia trachomatis в експерименті	129
3.1.1	Моделювання персистентної хламідійної інфекції in vitro з метою вивчення реактивації інфекції на моделі in vivo	130
3.1.2	Оцінка ролі апоптозу в формуванні персистентних форм хламідійної інфекції	132
3.2	Імунні та імунозалежні молекулярно-генетичні механізми перебігу системних аутоімунних хвороб у пацієнтів з активною фазою хронічної хламідійної інфекції	135
3.3	Імунні та імунозалежні молекулярно-генетичні механізми перебігу системних васкулітів та ревматоїдного артриту в пацієнтів з активованою фазою хронічної хламідійної інфекції	145
	Висновки до розділу 3	154
РОЗДІЛ 4	ІМУННІ ТА ІМУНОЗАЛЕЖНІ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ПЕРЕБІГУ СИСТЕМНИХ АУТОІМУННИХ ХВОРОБ НА ТЛІ АКТИВНОЇ ФАЗИ	156

ХРОНІЧНОЇ HSV_{1/2}-ІНФЕКЦІЇ

4.1	Імунні та імунозалежні молекулярно-генетичні механізми перебігу системних аутоімунних хвороб у пацієнтів з активованою фазою хронічної HSV _{1/2} -інфекції	156
4.2	Імунні та імунозалежні молекулярно-генетичні механізми перебігу системного червоного вовчака, системних васкулітів, ревматоїдного артрити та псоріатичної хвороби з активованою фазою хронічної HSV _{1/2} -інфекції	166
Висновки до розділу 4		178
РОЗДІЛ 5	ІМУННІ ТА ІМУНОЗАЛЕЖНІ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ПЕРЕБІГУ СИСТЕМНИХ АУТОІМУННИХ ХВОРОБ НА ТЛІ АКТИВНОЇ ФАЗИ ХРОНІЧНОЇ EBV-ІНФЕКЦІЇ	179
5.1	Імунні та імунозалежні молекулярно-генетичні механізми перебігу системних аутоімунних хвороб на тлі активної фази хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції	179
5.2	Імунні та імунозалежні молекулярно-генетичні механізми перебігу системного червоного вовчака, системних васкулітів, ревматоїдного артрити і псоріатичної хвороби в хворих на тлі активної та латентної фази хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції	190
Висновки до розділу 5		200
РОЗДІЛ 6	ІМУННІ ТА ІМУНОЗАЛЕЖНІ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ПЕРЕБІГУ СИСТЕМНИХ	201

АУТОІМУННИХ ХВОРОБ ІЗ ГІПЕРІМУНОКОМПЛЕКСНИМ СИНДРОМОМ

6.1.	Імунні та імунозалежні молекулярно-генетичні механізми перебігу системних аутоімунних хвороб із гіперімунокомплексним синдромом	201
6.2.	Імунні та імунозалежні молекулярно-генетичні механізми перебігу системного червоного вовчака, системних васкулітів, ревматоїдного артрити та псоріатичної хвороби з гіперімунокомплексним синдромом	208
6.3.	Дослідження апоптичних та вторинно-некротичних імунокомпетентних клітин крові (гранулоцитів, моноцитів та лімфоцитів) у крові хворих на системні аутоімунні хвороби з гіперімунокомплексним синдромом	218
Висновки до розділу 6		222
РОЗДІЛ 7	ІМУННІ ТА ІМУНОЗАЛЕЖНІ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ПЕРЕБІГУ СИСТЕМНИХ АУТОІМУННИХ ХВОРОБ ІЗ КРІОГЛОБУЛІНЕМІЧНИМ СИНДРОМОМ	224
7.1.	Імунні та імунозалежні молекулярно-генетичні механізми перебігу системних аутоімунних хвороб із кріоглобулінемічним синдромом	224
7.2.	Імунні та імунозалежні молекулярно-генетичні механізми перебігу системного червоного вовчака, системних васкулітів, ревматоїдного артрити, псоріатичної хвороби з кріоглобулінемічним синдромом	231

Висновки до розділу 7	239
РОЗДІЛ 8 ІМУННІ ТА ІМУНОЗАЛЕЖНІ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ПЕРЕБІГУ СИСТЕМНИХ АУТОІМУННИХ ХВОРОБ НА ТЛІ АНТИФОСФОЛІПІДНОГО СИНДРОМУ	240
8.1. Імунні та імунозалежні молекулярно-генетичні механізми перебігу системних аутоімунних хвороб на тлі антифосфоліпідного синдрому	240
8.2. Імунні та імунозалежні молекулярно-генетичні механізми перебігу системного червоного вовчака, системних васкулітів, ревматоїдного артрити, псоріатичної хвороби з антифосфоліпідним синдромом	248
Висновки до розділу 8	257
РОЗДІЛ 9. ІМУННІ ТА ІМУНОЗАЛЕЖНІ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ПЕРЕБІГУ СИСТЕМНИХ ХВОРОБ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ ІЗ РЕАГІНОВИМ ГІПЕРІgE СИНДРОМОМ	259
9.1. Імунні та імунозалежні молекулярно-генетичні механізми перебігу системних аутоімунних хвороб із реакіновим гіперІgE синдромом	259
9.2. Імунні та імунозалежні молекулярно-генетичні механізми перебігу системного червоного вовчака, системних васкулітів, ревматоїдного артрити, псоріатичної хвороби з реакіновим гіперІgE синдромом	265
Висновки до розділу 9	273

РОЗДІЛ 10	ПРОГНОСТИЧНІ МОДЕЛІ НА ОСНОВІ ІМУНОЛОГІЧНИХ ТА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНІ АУТОІМУННІ ХВОРОБИ З ІМУНОПАТОЛОГІЧНИМИ СИНДРОМАМИ	275
Висновки до розділу 10		285
РОЗДІЛ 11	ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНІ ТА ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ ПІДХОДИ ДО ТЕРАПІЇ СУПРОВОДУ ІМУНОПАТОЛОГІЧНИХ СИНДРОМІВ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНІ АУТОІМУННІ ХВОРОБИ	286
Висновки до розділу 11		299
РОЗДІЛ 12	РАЦІОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ СУПРОВОДУ ІМУНОПАТОЛОГІЧНИХ СИНДРОМІВ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНІ АУТОІМУННІ ХВОРОБИ	300
12.1	Імунні та імунозалежні показники ефективності комплексного лікування хворих на системні аутоімунні захворювання із активною фазою хронічної хламідійної інфекції	300
12.2	Імунні та імунозалежні показники ефективності комплексного лікування хворих на системні аутоімунні захворювання в активній фазі хронічної HSV $\frac{1}{2}$ вірусної інфекції	305
12.3	Імунні та імунозалежні показники ефективності комплексного лікування хворих на системні аутоімунні захворювання з активною фазою хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції	310
12.4	Імунні та імунозалежні показники ефективності комплексного лікування хворих на системні	316

аутоімунні	захворювання	з
гіперімунокомплексним синдромом		
12.5 Імунні та імунозалежні показники ефективності	320	
комплексного лікування хворих на системні		
аутоімунні захворювання з кріоглобулінемічним		
синдромом		
12.6 Імунні та імунозалежні показники ефективності	327	
комплексного лікування хворих на системні		
аутоімунні захворювання з антифосфоліпідним		
синдромом		
12.7 Імунні та імунозалежні показники ефективності	334	
комплексного лікування хворих на системні		
аутоімунні захворювання з реагіновим гіперIgE		
синдромом		
Висновки до розділу 12	339	
РОЗДІЛ 11 АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ	343	
РЕЗУЛЬТАТІВ		
ВИСНОВКИ	373	
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	377	
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	379	
ДОДАТКИ	437	

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФС – антифосфоліпідний синдром;

АФТ – антифосфоліпідні антитіла;

ГІКС – гіперімунокомплексний синдром;

ІНФ- α – інтерферон альфа;

ІПС – імунопатологічний синдром;

ЛЗ – лікарські засоби;

КГ – кріоглобуліни;

КГС – кріоглобулінемічний синдром;

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція;

ПХ – псоріатична хвороба;

РА – ревматоїдний артрит;

САХ – системні аутоімунні хвороби;

СВ – системні васкуліти;

СЧВ – системний червоний вовчак;

ЦІК – циркулюючі імунні комплекси;

ВВІГ – внутрішньовенні імуноглобуліни;

BART – мікро-РНК Епштейна-Барр вірусу;

C. trachomatis – *Chlamydia trachomatis*;

CD – кластери диференціації клітин;

EBV – Епштейна-Барр вірус;

Ig – імуноглобуліни;

IL – інтерлейкіни;

HSV^{1/2} – віруси простого герпесу 1 і 2 типів;

HSP-60 – білок теплового шоку *Chlamydia trachomatis*;

miR – мікроРНК (miRs) – невеликі молекули некодованої РНК, що здатні регулювати різноманітні біологічні процеси;

MOMP – білок зовнішньої мембрани *Chlamydia trachomatis*;

Th1-, Th2-, Th3 – Т-хелпери 1, 2, 3 типів;

TLR9 (англ. *Toll like receptor 9*) – білок, який кодується однойменним геном, розташованим на короткому плечі 3-ї хромосоми;

Treg – Т-регуляторні клітини.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Системні аутоімунні хвороби (САХ) на сучасному етапі характеризуються наростанням поширеності в людській популяції (біля 12%) особливо в молодому працездатному віці (Коваленко В. М., Шуба Н. М 2013). Враховуючи активний розвиток системних та органних ускладнень у хворих на САХ, порушення їх якості життя, швидкий розвиток інвалідизації та підвищену летальність, є необхідність більш глибокого осмислення патогенетичних імунологічних та молекулярно-генетичних процесів, які відіграють домінуючу роль в особливостях перебігу САХ (Croft, M., Siegel, R. M., 2017; Buriak I., Fleck, R. A., Goltsev A. et all., 2020). У ході вивчення аутоімунних захворювань очевидним є уявлення про механізми розвитку САХ, що пов'язано з активацією набутого імунітету, гіперпродукцією патогенних аутоантитіл, «дисбалансом» імунорегуляторних механізмів тощо (Aringer M, Schulze-Koops H., 2018, Лісяний М. І. та ін., 2019). На сьогодні патогенез багатьох САХ не вписується в рамки класичного розуміння механізмів розвитку даної патології і потребує більш глибокого осмислення функції імунної системи з формуванням різних імунопатологічних синдромів (McInnes I. B., 2016). Вони мають свої певні клініко-лабораторні, морфологічні особливості, свої наслідки щодо розвитку певних ускладнень та коморбідних станів (Richard-Eaglin A, Smallheer BA., 2018). Імунопатологічні синдроми можуть бути як, однією з початкових і/або центральних ланок патогенезу захворювання, так і домінуючими в патогенезі системних та органних ускладнень (Елоєва З.В. и соавт., 2020; Kalampokis I. et all., 2018). Відомі дані, що вони можуть розвиватися в результаті одночасного впливу вроджених і набутих дефектів генетичних регуляторів імунної відповіді, наприклад мутацій генів, що кодують продукцію субстанцій TLRs, miR-RNA тощо (Насонов Е.Л. и соавт., 2019).

Участь низки опортуністичних інфекцій у формуванні імунopatологічних синдромів є контрoверсійною: чи активовані інфекції одноосібно виступають епігенетичними факторами розвитку САХ, чи є чинником формування імунозалежних ускладнень у таких хворих (Чопяк В. В. і співавт., 2016, Коваленко С. О. і співавт., 2020). Особливий інтерес складає вплив хламідійної інфекції в розвитку системних ушкоджень суглобів (Бабич С. М. і співавт., 2017; Варонько І. А., 2017), зокрема у хворих на ревматоїдний артрит (РА); простої герпетичної інфекції – у виникненні периферійних нейропатій на тлі системного червоного вовчака (СВЧ) й псоріатичної хвороби (ПХ) (Чопяк В.В. і співавт., 2017; Sfriso P. et al., 2020,); Епштена-Барр вірусу – у розвитку системних васкулітів (СВ) (Марушко Т. В., 2020; Чопяк В. В., 2014). Важливим є аналіз роботи TLR на імунoкомпетентних клітинах за умов активації цих інфекцій у хворих на різні види САХ (Абатуров А. Е., 2016), а також вплив гіперімунoкоплесних наслідків на процеси апоптозу цих клітин та їх участь у формуванні аутоімунних пошкоджень, що також відноситься до дискусійного питання (Bilyu, R., Stoika, R., 2015). Влив аутоімунного запалення на комплекс Хагемана є добре відомий, але чомусь тільки у певної частини пацієнтів розвивається вторинний антифосфоліпідний синдром (АФС). Це питання залишається відкритим і потребує невідкладного вирішення (Radic M, Pattanaik D., 2018) як і питання щодо патогенезу та лікування кріоглобулінемічних васкулітів (Roccatello D. et al., 2018; Kolopp-Sarda M.N. et al., 2018). Існують цікаві розробки, присвячені імунозалежним коморбідним процесам – аутоімунним та гіперергічним, що пов'язані з посиленою продукцією IgE у хворих на САХ (зокрема при СЧВ, СВ, РА, ПХ). При цьому виникають питання: які патогенетичні механізми пов'язують ці хвороби між собою і які особливості їх перебігу? Саме ці нозології дають найбільшу кількість ускладнень, що призводять до швидкої інвалідизації хворих (Коровкина Е.С., Кажарова С.В., 2016). Особливо актуальним є питання епігенетичного впливу системи miR на імунopatогенез вказаних

хвороб та формування ускладнень при цьому (Wang L et al., 2017; Alivernini S., et al., 2018).

Добре відомі схеми базового лікування пацієнтів із вказаними видами САХ, але наявність при цьому певних видів імунопатологічних синдромів (ІПС) створюють необхідність розробки персоніфікованих підходів до терапії супроводу цих хворих із включенням протиінфекційних, антифібротичних, імуномодуючих препаратів тощо (Ємченко Я.О. і співавт., 2019; Korpan NN, Goltsev A.N. et al., 2021).

Безсумнівно, успіх будь-яких терапевтичних втручань повністю залежить не тільки від виду імунодіagnostичних заходів, а й від розуміння ролі імунопатологічних процесів у формуванні певних видів синдромів при САХ, особливостей їх перебігу, персоніфікованого підходу до лікування. Це дозволить загалом сконцентрувати ресурсні можливості медицини, підвищуючи її ефективність та економічну доцільність. Такі розробки дозволять більш активно впроваджувати в Україні сучасну модель цивілізаційної медицини: предикторність, персоніфікованість, превентивність та парсипативність.

За умов коронавірусної пандемії та її наслідків також зростає роль фармакотерапії супроводу імунопатологічних синдромів у пацієнтів із системними аутоімунними захворюваннями. Незважаючи на численні публікації про COVID-19, в даний час концептуальне мислення цієї проблеми знаходиться лише на стадії зародження. Лікування пацієнтів із САХ під час пандемії COVID-19 є одним із актуальних питань.

Отже, відсутність структурованого комплексно-диференційного підходу до діагностики імунопатологічних синдромів у хворих на САХ, супутньої лікувальної тактики цих хворих ілюструє важливість подальшого поглибленого вивчення молекулярно-генетичних, імунологічних механізмів їх розвитку та перспективи їх впровадження в практичну медицину.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.
Дисертація є фрагментом планових комплексних науково-дослідних робіт

кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького за темою «Прогнозування розвитку вірус-індукованих фенотипів імунозалежних хвороб з персоніфікацією їх діагностики та лікування» (Державний реєстраційний № 0118Ш00110, термін виконання 2017-2022 рр.) та кафедри внутрішньої медицини № 1 ТзОВ «Львівський медичний інститут» за темою «Удосконалення системи обігу ліків під час фармакотерапії на засадах доказової і судової фармації, організації, технології, біофармації та фармацевтичного права» (номер Державної реєстрації 0120U105348, термін виконання 2021-2026 рр.)

Мета дослідження: оптимізація діагностики та розробка підходів до комплексної терапії супроводу пацієнтів з системними аутоімуними хворобами на основі вивчення імунних та молекулярно-генетичних імунозалежних механізмів формування імунопатологічних синдромів.

Завдання дослідження:

1. Оцінити в експерименті здатність *Chlamydia trachomatis* до персистенції та роль апоптичних процесів мононуклеарів за цих умов.

2. Проаналізувати частоту формування та охарактеризувати імунні, молекулярно-генетичні особливості розвитку синдромів активованих інфекцій (*Chlamydia trachomatis*, вірусів простого герпесу 1 та 2 типів, Епштейна-Барр вірусу) в хворих на системні аутоімуні хвороби та їх окремі нозології.

3. Дослідити частоту розвитку, а також імунні, молекулярно-генетичні механізми формування гіперімунокомплексного синдрому в хворих на системні аутоімуні хвороби та їх окремі види.

4. Оцінити частоту виникнення та імунні, імунозалежні молекулярно-генетичні процеси формування кріоглобулінемічного синдрому в хворих на системні аутоімуні хвороби та їх окремі нозології.

5. Вивчити поширеність, а також імунні, імунозалежні молекулярно-генетичні особливості розвитку антифосфоліпідного синдрому в хворих на системні аутоімунні хвороби та їх окремі види.

6. Провести аналіз поширеності та оцінити імунні, імунозалежні молекулярно-генетичні механізми формування реакінового гіперІgЕ синдрому в хворих на системні аутоімунні хвороби та їх окремі нозології.

7. Розробити математичні моделі прогнозування розвитку різних імунопатологічних синдромів у пацієнтів із системними аутоімунними хворобами.

8. Провести комплексні фармакоекономічні, клініко-фармакологічні, маркетингові, документальні, нормативно-правові дослідження фармакотерапії супроводу імунопатологічних синдромів у хворих на САХ.

9. Запропонувати схеми лікування імунопатологічних синдромів у хворих на системні аутоімунні хвороби та оцінити їх ефективність.

Об'єкт дослідження: хворі на системні захворювання сполучної тканини (системний червоний вовчак, системні васкуліти, ревматоїдний артрит, псоріатична хвороба); білі нелінійні миші та лабораторні штами *C. trachomatis* Ugc та *C. pneumoniae* K6; міжнародна класифікація хвороб 10 видання; міжнародні та національні медико-технологічні документи зі стандартизації медичної допомоги при САХ; нормативні документи (стандарти медичної допомоги, клінічні протоколи, формуляри лікарських засобів, Національний перелік основних лікарських засобів); лікарські засоби 22 клініко-фармакологічних груп за кодами АТС.

Предмет дослідження: експериментальне дослідження з формуванням персистентних форм хламідійної інфекції та стан апоптозу моноклеарів, комплекс імунологічних, молекулярно-генетичних параметрів у хворих на САХ із ІПС, пов'язаних із хламідійною (*C. trachomatis*), простою герпетичною (HSV_{1/2}), Епштейна-Барр (EBV) вірусними інфекціями, гіперімунокомплексемією (ГІК), кріоглобулінемією (КГ), присутністю антифосфоліпідних антитіл (АФТ), підвищеним рівнем ІgЕ у крові,

фармакотерапевтичні, фармакоекономічні підходи до раціональної терапії супроводу ІПС.

Методи дослідження: клінічні, загальні лабораторні, імунологічні, молекулярно-генетичні, експериментальні, фармакотерапевтичні, фармакоекономічні, маркетингові, нормативно-правові, документальні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше на основі проведеного персоніфікованих інфектологічного та імунологічного обстеження вдалося виокремити наступні патогенетичні групи ІПС та їх різновиди: імунодефіцитний синдром (активованих інфекцій – *C. trachomatis*, HSV $\frac{1}{2}$ та EBV-інфекції) аутоімунний синдром (гіперімунокомплексний, кріоглобулінемічний, антифосфоліпідний); алергічний синдром (реагіновий-гіперIgE, еозинофільний). Розширені знання щодо основних клініко-імунологічних проявів різних ІПС у хворих на САХ.

Вперше проведений аналіз частоти розвитку та розширені знання щодо імунних, імунозалежних молекулярно-генетичних механізмів формування ІПС у хворих на САХ загалом та при окремих нозологіях (СЧВ, СВ, РА, ПХ).

Удосконалена модель формування персистентних форм хламідійної інфекції в експерименті та визначена роль апоптозу при цьому.

Вперше досліджено роль імуnoreгуляторних молекул miR155 та miR146a крові за умов ІПС у хворих на САХ та при основних їх нозологіях.

Вперше вивчено рівень експресії TLR9 моноцитами, лімфоцитами та гранулоцитами за умов ІПС у хворих на САХ та при окремих хворобах.

Уточнені наукові дані щодо стану спонтанної захоплюючої та оксидної активності нейтрофільних/моноцитарних фагоцитів та її фізіологічних резервів за умов активованих *C. trachomatis*, HSV $\frac{1}{2}$ - та EBV-інфекції у хворих на САХ з ІПС та їх вплив на розвиток аутоімунного та реагінового синдромів.

Поглиблено знання щодо стану популяційного, субпопуляційного складу лімфоцитів в, їх активізаційних маркерів за умов ІПС у хворих із різними нозологіями САХ та загалом.

На основі оцінки рівнів IL2, IL4, IL5, IL10 в сироватці крові проведено поглиблений порівняльний аналіз функціональної активності Th1-, Th2-, Th3-лімфоцитів за умов синдрому активованої *C. trachomatis*-інфекції та реакінового синдрому в хворих на САХ.

Вперше проведено аналіз стану апоптичної активності гранулоцитів, моноцитів, лімфоцитів за умов гіперімунокомплексного синдрому зі встановленням особливо значущих змін у хворих на СЧВ і СВ.

Розширено знання щодо аналізу локального та системного синтезу IFN- α за умов імунопатологічних синдромів (імунодефіцитного, аутоімунного та алергічного) у хворих на САХ, а також при різних досліджуваних нозологіях.

Інноваційно запропоновано проведення дослідження специфічних молекул miR EBV (BART-13, BART-15) в хворих на САХ за умов активованої EBV-інфекції, у т.ч. до та після застосування протівірусної терапії на тлі базового лікування.

Вперше запропоновані математичні та персоніфіковані моделі ризику формування ІПС: імунодефіцитного (активованих інфекцій – *C. trachomatis*-, HSV $\frac{1}{2}$ - та EBV-інфекції); аутоімунного (гіперімунокомплексного, кріоглобулінемічного, антифосфоліпідного) та реакінового гіперIgE синдромів в хворих на САХ.

Вперше доведена фармакотерапевтична та фармакоекономічна доцільність застосування терапії супроводу різних ІПС: синдромів активованих інфекцій (*C. trachomatis*, HSV $\frac{1}{2}$ та EBV-інфекцій), гіперімунокомплексного, кріоглобулінемічного, антифосфоліпідного та реакінового гіперIgE синдромів у хворих на САХ.

Запропонована раціональна етіотропна і патогенетична терапія супроводу досліджених ІПС на тлі базового лікування хворих на САХ.

Наукова новизна й теоретична цінність дисертаційного дослідження та наукові розробки захищені свідоцтвом Державного підприємства «Український інститут інтелектуальної власності» України (№ 106072 від 12.07.21) та 8 інформаційними листами про нововведення у сфері охорони здоров'я Укрмедпатентінформу МОЗ України (№ 36–2021; № 37–2021; № 64–2021; № 65–2021; № 223–2020; № 224–2020; № 225–2020; № 230–2020).

Практичне значення отриманих результатів.

1. У хворих на САХ рекомендовано проводити ранню діагностику наступних ІПС: активованих інфекцій *C. trachomatis*-, HSV^{1/2}- та EBV, гіперімунокомплексного, кріоглобулінемічного, антифосфоліпідного та реакінового гіперIgE синдромів.

2. Більш широко впроваджувати в практику імунологічні та молекулярно-генетичні інфектологічні методики для діагностики та оцінки ефективності лікування хворих на САХ з ІПС.

3. Визначені такі чинники ризику розвитку ІПС у хворих на САХ, що важливо для ранньої їх діагностики:

- для синдрому активованої *C. trachomatis*: збільшення рівнів MOMP, HSP-60, загального IgA, IL2, зниження спонтанної і стимульованої захоплюючої здатності нейтрофілів;

- для синдрому активованої HSV^{1/2}-інфекції: збільшення рівнів експресії TLR9 моноцитами, кількості NK-клітин та зниження стимульованої оксидної здатності моноцитів;

- для синдрому активованої EBV-інфекції: збільшення рівнів miR EBV BART-13, експресії TLR9 моноцитами, спонтанної захоплюючої та оксидної здатності моноцитів, кількості В-лімфоцитів і регуляторних CD4⁺25⁺-лімфоцитів;

- для гіперімунокомплексного синдрому: наявність активованої EBV-інфекції з в різних біосередовищах; збільшення експресії TLR9 лімфоцитами, спонтанної оксидної здатності нейтрофілів, посиленого апоптозу та

вторинного некрозу гранулоцитів, апоптозу лімфоцитів; зниження рівня miR146a, стимульованої захоплюючої здатності моноцитів;

– для кріоглобулінемічного синдрому: наявність активованих HSV^{1/2}- та EBV-інфекцій у різних біосередовищах; збільшення рівня експресії TLR9 моноцитами, стимульованої оксидної здатності нейтрофілів, зниження спонтанної і стимульованої захоплюючої здатності моноцитів; кількості регуляторних CD4⁺25⁺-лімфоцитів;

– для антифосфоліпідного синдрому: наявність активованих HSV^{1/2}- та EBV-інфекцій з ідентифікацією ДНК вірусів у різних біосередовищах; збільшення рівнів miR155, експресії TLR9 гранулоцитами, спонтанної оксидної здатності нейтрофілів, зниження кількості CD8⁺лімфоцитів;

– для реакінового гіперIgE синдрому: еозинофілія крові, збільшення рівнів miR146a, IL4, IL5 та кількості CD3⁺HLA DR⁺-лімфоцитів.

4. Запропоновані персоніфіковані моделі прогнозування ризиків розвитку ІПС у хворих на САХ.

5. Запропоновані етіологічні та патогенетичні схеми раціонального лікування різних ІПС у хворих на САХ на тлі базової терапії: при синдромі активованої *C. trachomatis* (гатіфлоксацин) з ефективністю лікування – 86,7%; при синдромі активованої HSV^{1/2}-інфекції (ацикловір) з ефективністю лікування – 71,2%; при синдромі активованої EBV-інфекції (інозин пранобекс) з ефективністю лікування – 72,9%; при гіперімунокомплексному синдромі (кверцитин, фумарин+силімарин) з ефективністю лікування – 72,8%; при кріоглобулінемічному синдромі (адеметіонін) з ефективністю лікування – 71,2%; при антифосфоліпідному синдромі (еноксипарин, внутрішньовенні імуноглобуліни) з ефективністю лікування – 66,7%; при реакіновому (левоцетиризини) з ефективністю лікування – 70,3%.

Результати дисертаційної роботи впроваджено: у практику ревматологічного відділення КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня» (ЛОКЛ), консультативного відділення КНП ЛОР «Львівський обласний діагностичний центр» (ЛОКДЦ), поліклінічно-консультативне відділення

регіонального медичного центру клінічної імунології та алергології ЛОКДЦ, терапевтичного відділення № 1 «Клінічної лікарні Львівської залізниці», терапевтичне відділення № 1 Військово-медичного клінічного центру Західного регіону (м. Львів), пульмонологічного відділення № 2 КНП ЛОР «Центр легеневого здоров'я», Управління охорони здоров'я Чернігівської обласної державної адміністрації, Управління охорони здоров'я Сумської міської ради, на клінічних базах кафедр клінічної імунології та алергології, терапії № 1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Отримані результати є підґрунтям для розробки терапевтичних підходів у лікуванні хворих на САХ на тлі різних ІПС. Теоретичні та практичні узагальнення роботи, її результати використовуються в педагогічному процесі при викладанні клінічної імунології та алергології студентам, лікарям-інтернам, лікарям-слухачам різних спеціальностей на кафедрах клінічної імунології та алергології, а також терапії № 1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Результати дисертаційної роботи впроваджено: у практику ревматологічного відділення КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня» (ЛОКЛ), консультативного відділення КНП ЛОР «Львівський обласний діагностичний центр» (ЛОКДЦ), поліклінічно-консультативне відділення регіонального медичного центру клінічної імунології та алергології ЛОКДЦ, терапевтичного відділення №1 «Клінічної лікарні Львівської залізниці», терапевтичне відділення №1 Військово-медичного клінічного центру Західного регіону (м. Львів), пульмонологічного відділення №2 КНП ЛОР «Центр легеневого здоров'я», Управління охорони здоров'я Чернігівської обласної державної адміністрації, Управління охорони здоров'я Сумської міської ради, на клінічних базах кафедр клінічної імунології та алергології, терапії № 1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології

Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Отримані результати є підґрунтям для розробки терапевтичних підходів у лікуванні хворих на САХ на тлі різних ІПС. Теоретичні та практичні узагальнення роботи, її результати використовуються в педагогічному процесі при викладанні клінічної імунології та алергології студентам, лікарям-інтернам, лікарям-слухачам різних спеціальностей на кафедрах клінічної імунології та алергології, а також терапії № 1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійною науковою роботою. Внесок автора є основним щодо отримання результатів наукових досліджень. Дисертант самостійно провів інформаційно-патентний пошук, аналіз сучасних вітчизняних та іноземних літературних джерел за темою дисертації. Автор роботи розробив концепцію дисертаційного дослідження, узгодив із консультантом тему, мету, завдання та обрав методики дослідження.

Автор брав участь в експериментальній частині роботи, проконсультував 455 хворих та сформував окремі групи пацієнтів, визначив і здійснив комплексну діагностично-лікувальну програму в цих пацієнтів. Проведено клініко-лабораторні, молекулярно-генетичні, імунологічні, дослідження з наступною оцінкою їх результатів у т.ч. зі статистичною обробкою. Дисертант самостійно написав усі розділи дисертації, здійснив узагальнення результатів, сформував положення, що виносяться на захист, висновки, практичні рекомендації.

Співавторами наукових праць є науковий консультант та науковці, спільно з якими проведені дослідження. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок. Підготовлено до друку наукові публікації, забезпечено впровадження результатів дисертаційної роботи в клінічну практику.

Еспериментальна частина виконувалась у НДІ мікробіології та імунології імені І. І. Мечнікова НАМН України (під керівництвом проф. Ю. Л. Волянського), молекулярно-генетичні дослідження проводились в Інституті фізіології імені О. О. Богомольця НАН України (під керівництвом акад. О. О. Мойбенко) та Полтавському медичному університеті (під керівництвом проф. І. П. Кайдашева). Клінічні та імунологічні обстеження хворих здійснювались у регіональному центрі клінічної імунології та алергології ЛОКДЦ, імунологічній лабораторії кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (під керівництвом проф. В. В. Чопяк). Комплексні фармакоеконімічні, клініко-фармакологічні, маркетингові, документальні та нормативно-правові дослідження були проведені у Харківській медичній академії післядипломної освіти (під керівництвом проф. В. О. Шаповалова).

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації оприлюднені на Українській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні теорія і практика клінічної імунології та алергології» (Київ, 2010); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Імунотерапія, імунопрофілактика: реалії і перспективи» (Львів, 2010); XII Українській науково-практичній конференції з актуальних питань клінічної і лабораторної імунології, алергології та імунореабілітації (Київ, 2011); науково-практичних конференціях «Імунопатогенез, діагностика та лікування хламідійної інфекції» (Київ, 2011); «TORCH-інфекції: імунодіагностика та імунотерапія» (Київ, 2012); II Міжнародному симпозиумі «Захворювання кістково-м'язової системи та вік» (Львів, 2016); науково-практичній конференції Українського товариства фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації «Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика, лікування хламідіозу та TORCH-інфекцій» (Київ, 2016), міжнародній конференції «Львівські Різдвяні читання з імунології та алергології: практичні та наукові напрямки» (Львів, 2017); міжнародних читаннях з імунології та алергології «Від науки до практики» (Львів, 2017); науково-практичній конференції

«Імунодіагностика та імунотерапія для практичної медицини» (Львів, 2018); ЕААСІ конгрес (Мюнхен, Німеччина, 2018); міжнародній конференції «Аутоімунні, алергічні, імунодефіцитні хвороби та імунні конфлікти: сучасна діагностика та терапія» (Львів, 2018), III національному конгресі з імунології, алергології та імуноореабілітації (Дніпро, 2018), науково-практичній конференції «Ревматичні хвороби: модифікація імунного статусу та запального процесу» (Київ, 2019); ЕААСІ конгрес (Ліссабон, Португалія, 2019); науково-практичній конференції «Сучасні питання алергології» (Дніпро, 2019); на конференції «Інновації в алергології та імунології» (Львів, 2019), на науково-практичній конференції «Ревматичні хвороби: модифікація імунного статусу та запального процесу» (Київ, 2019), дослідження представлені на планових науково-практичних семінарах клінічних імунологів Львівської області (2010-2019); на засіданнях кафедри внутрішньої медицини № 1 ТзОВ «Львівський медичний інститут» (2018-2021); на засіданнях кафедри клінічної імунології та алергології ЛНМУ імені Данила Галицького (2009-2020).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано – 49 наукових праць, серед яких 16 статей в наукових фахових виданнях України, 6 статей – у зарубіжних виданнях та у виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз, одноосібних – 4, у матеріалах та тезах наукових конференцій та конгресів – 11, наукові праці, що додатково відображають зміст дисертації – 4, монографії – 1, навчальні посібники – 1, підручники – 1, інформаційні листи – 9.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 471 сторінках друкованого тексту, з яких 345 сторінок основного тексту. До складу роботи входять: вступ, огляд літератури, опис матеріалів і методів дослідження, власні результати, аналіз та обговорення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел, який включає 435 найменувань, з них – 159 кирилицею і 276 латиницею. Дисертація ілюстрована 102 таблицями, 45 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ІМУННІ ТА ІМУНОЗАЛЕЖНІ МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ІМУНОПАТОЛОГІЧНИХ СИНДРОМІВ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНІ АУТОІМУННІ ХВОРОБИ (Огляд літератури)

1.1 Системні аутоімунні хвороби: поширеність та імунопатогенез

Минуло понад 100 років із моменту першого щеплення, після якого була доведена роль імунної системи у відповідь на антиген і розвиток імунітету до інфекційного агента. Пізніше прийшло розуміння первинної і вторинної імунної відповіді, імунної пам'яті, доз антигену і способів його введення в організм. За останні 60–70 років накопичилася величезна кількість даних про імунопатогенез основних захворювань людини, таких як аутоімунних захворювань. Безперечно доведена участь імунної системи в механізмах розвитку цієї патології. Вивчена роль окремих клітинних популяцій імунокомпетентних клітин, різних імунорегулюючих молекул у розвитку захворювань та імунних порушень, пов'язаних із патологією [91].

Системні аутоімунні хвороби (САХ) – це патологічні процеси, які характеризуються розвитком стійкої гуморальної і/або клітинної відповіді, спрямованої проти власних антигенів, що призводить до ураження певної системи або навіть усього організму [114]. Немає особливої необхідності говорити про поширеність аутоімунних хвороб у світі, на які хворіють кільканадцять сотень мільйонів людей. Системні аутоімунні хвороби (САХ) за різними даними вражають 5–7% населення земної кулі. У розвинених країнах цей показник становить від 8% до 13%, причому жінки є більш схильними до САХ. Згідно зі статистичними дослідженнями, з 23,5 млн американців, що страждають на аутоімунні системні хвороби (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, псоріатичну хворобу тощо), понад

три чверті – це жінки. САХ входять у ТОП-10 провідних причин смертності жінок віком до 65 років. [134].

Основою для об'єднання хвороб, що характеризуються системним типом запалення різних органів та систем у поєднанні з розвитком аутоімунних реакцій є однотиповість певних клінічних ознак, лабораторні показники запалення, імунологічні маркери, загальні принципи протизапального, імуносупресивного лікування, застосування екстракорпоральних методів при кризах тощо. Системні захворювання сполучної тканини (СЗСТ) належать до ревматичних і об'єднують: системний червоний вовчак (СЧВ), дерматоміозит (ДМ), дифузний фасціїт (ДФ), системну склеродермію (ССД), змішані захворювання сполучної тканини [413]. В окрему групу виділяють системні васкуліти (СВ). Це гетерогенна група хвороб, головною ознакою яких є запалення судин, що приводить до ішемічних змін відповідних органів та тканин [390, 300].

Основу запалення становить каскад біохімічних, імунологічних процесів, регуляція яких здійснюється великою кількістю гуморальних медіаторів. Серед останніх особливе місце займають цитокіни. Оскільки цитокіни беруть участь у регуляції синтезу ДНК і РНК, білку в клітинах, у розвитку запальних реакцій (IL-1, TNF, IF γ , хемокіни), синтезу антитіл (IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13), алергічних реакціях (IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13), а також у протизапальних процесах (IL-4, IL-10, трансформуючий фактор росту – ТФР- β) та профіль синтезу останніх може визначати особливості перебігу, фазу ревматичних захворювань. Так, при СЧВ із нефротичним синдромом, підвищений синтез IL-6 і IFN- γ при розвитку тромбоцитопенії зростає рівень TFN- α . Виявлено поліморфізм гену IL-10. Встановлено, що синтез цитокінів при запаленні знаходиться під генетичним і гормональним контролем [167]. Характер імунної відповіді, який значною мірою визначає особливості розвитку запалення, залежить від «селекції» або переважної активації окремих субпопуляцій Т-лімфоцитів (зокрема CD4, Th-0, Th-1, Th-2, Th-3), які синтезують цитокіни різних типів. Інтегральним

компонентом запального процесу є ендотеліальні клітини, які виконують різноманітні функції, зокрема в біосинтезі різних цитокінів, регулюють процеси згортання крові, агрегацію тромбоцитів, судинний тонус. Ендотеліальні клітини беруть участь у всіх фазах гострого і хронічного запалення: вазодилатація, підвищення проникливості судин, прилипання, трансміграція й активація лейкоцитів, ангіогенезу й фіброплазії [128, 223].

Розвиток і прогресування запалення при ревматичних захворюваннях тісно пов'язано з аутоімуними механізмами толерантності до власних антигенів, що зумовлює розвиток імунної відповіді проти нормальних тканин. Цей процес здійснюється через складну взаємодію генетичних, імунних чинників, різних інфекційних (віруси, бактерії) та інших зовнішніх чинників (вакцини, токсини, стрес, опромінення, тощо), дефекти гормональної й нейроендокринної регуляції [202, 216, 327, 381].

Схильність до аутоімуних ревматичних захворювань має мультифакторальний і полігенний характер. Важливе місце в процесах імунопатогенезу ревматичних захворювань належить порушенню механізмів апоптозу. Серед патогенетичних механізмів ревматичних захворювань важливе місце належить порушенню неоваскуляризації або ангіогенезу. Ангіогенез поєднує цитокін-індуковану активацію ЕК судин, руйнування ендотеліального матриксу протеолітичними ферментами, хемотаксис – ЕК, розвиток нових капілярів. Фізіологічний ангіогенез контролюється медіаторами двох груп: проангіогенними (тромбоцитарний фактор росту, IL-2, фактор росту ендотелію, TNF- β , ін.) й інгібіторами (антиангіогенними – IF γ , IL-12, ін.), певною рівновагою між ними. Власне, при ревматичних захворюваннях має місце патологічний ангіогенез, асоційований із хронізацією запалення, розвитком деструкції тканин і фіброзу [64, 111, 128].

При СЧВ Т-клітинні дефекти займають особливе місце серед імунних порушень. Часто виявляється зменшення кількості циркулюючих Т-лімфоцитів, зміни рівнів і функціональної активності їх субпопуляцій. Багато дослідників вважають, що дефекти Т-клітинних субпопуляцій із порушенням

імунорегуляції можуть відігравати центральну роль у патогенності СЧВ. Показано, що блокування $CD4^{+}$ -клітин запобігає розвиток хвороби, крім того, в атимічних мишей не розвивається СЧВ. Дефіцит функції супресорів, що спостерігається при СЧВ, призводить до збільшення синтезу антитіл (АТ) і, можливо, до виробництва ауто-АТ. У пацієнтів зі СЧВ знижений синтез ІЛ-2 $CD4^{+}$ -клітинами; значно підвищений рівень ІФН- γ , ІЛ-12 пригнічена спонтанна продукція імуноглобулінів (в експерименті введення мишам ІЛ-12 знижує активність СЧВ); значно збільшується виробництво ІЛ-10, що корелює з активністю захворювання; підвищена концентрація ІЛ-1, TNF- α , TGF- β). У хворих на СЧВ є різні порушення В-клітин, у т. ч гіперактивність В-лімфоцитів, що є однією з особливостей захворювання. Дефект В-лімфоцитів при СЧВ проявляється збільшенням спонтанного синтезу імуноглобулінів, насамперед IgG і IgA, швидкості проліферації та активації В-клітин [67, 166, 182, 392].

Загальною рисою САХ є розвиток імунної відповіді на власні антигени. Здебільшого, ці захворювання мають затяжний (хронічний) характер через постійне знаходження антигену в організмі (оскільки він є нормальним компонентом клітин). Багато дослідників вважають, що найчастіше аутоімунні хвороби є ускладненням інших патологій [231, 356].

У розвитку САХ важливу роль відіграє спадковість. Для більшості цих хвороб характерний зв'язок з успадкуванням певних антигенів HLA-I (переважно локусу В) і HLA-II класу (DR- і DQ-локусів) генів імуноглобулінів і антигенрозпізнавального рецептору Т-лімфоцитів [128].

Основну причину розвитку аутоімунних хвороб вбачають у порушенні стану імунної системи, а саме в порушенні функції імунної толерантності. [173, 224].

На сучасному етапі аутоімунну патологію розглядають як можливе ускладнення імунодефіцитних захворювань, яке розвивається внаслідок втрати імунної толерантності до власних антигенів на периферійному або

центральному рівнях через імуноопосередковані хронічні інфекційні процеси в організмі [114].

Фундаментальним порушенням при САХ є дефект апоптозу [12, 185, 186].

СЧВ. СЧВ є хронічним запальним захворюванням, яке розвивається унаслідок комбінованого впливу шкідливих чинників довкілля та генетичної схильності й характеризується різноманітними симптомами і продукцією широкого спектру аутоантитіл. Є досить багато переконливих даних про генетичну схильність до СЧВ, про що свідчить сімейна й етнічна схильність до хвороби та її зв'язок із різними генетичними чинниками. Так, якщо захворюваність на СЧВ у загальній популяції варіюється від 1:10 000 до 1:1000 населення, то в родичів першого ступеня вона становить 1:250–1:20. Захворюваність СЧВ у монозиготних близнюків зі СЧВ досягає $\geq 60\%$, а в дизиготних наближається до такого, як в в родичів першого ступеня спорідненості. У США захворюваність на СЧВ у темношкірих людей у 3 рази вища, ніж у європейців [180, 268, 346]. На даний момент є достатня кількість досліджень (як *in vitro*, так і *in vivo*), автори яких припускають, що порушення фагоцитозу апоптотичних клітин є тригером для розвитку багатьох аутоімунних захворювань, включно з системним червоним вовчаком (СЧВ) [220]. Відомо, що порушення фагоцитарної функції може бути результатом мутацій або поліморфізму генів, що відповідають за ефективне розпізнавання, зв'язування й поглинання апоптотичних клітин макрофагами. Наприклад, макрофаги, отримані зі стовбурових клітин CD34 у пацієнтів зі СЧВ, мали короткочасну тривалість життя, були меншими за розмірами зі зниженою спроможністю до адгезії й мали пригнічену фагоцитарну активність порівнюючи з макрофагами здорових осіб. Дефектними в таких фагоцитах часто були білки цитоскелету, що відповідають за формування філоподій і фагосом, необхідних для поглинання відмираючої клітини [316, 388].

Системні васкуліти – це велика група патологічних станів, при яких уражаються судини організму. Наявні ознаки запалення стінки судин (переважно інтими), утворення тромбів, вторинної оклюзії, порушення кровоплину, вторинні зміни в органах і системах, клінічні прояви яких залежать від локалізації та калібру уражених судин. У клінічній практиці системні васкуліти трапляються досить рідко, особливо в дітей [104]. Причиною розвитку васкулітів можуть бути інфекція або інші шкідливі чинники, у т. ч. довкілля. У розвитку васкуліту дрібних судин важливу роль відіграє підвищена чутливість до медикаментів (антибіотиків, НПЗП, противірусних препаратів тощо). Патогенез системних васкулітів ґрунтується на дефектах вродженого й набутого імунітету з порушенням регуляторних механізмів з боку В-лімфоцитів, нейтрофілів та дисбалансом між різними типами Т-клітин. Нейтрофіли, прозапальні цитокіни, аутоантитіла та молекули адгезії належать до основних чинників, що ініціюють ураження ендотеліальних клітин і тканин, що призводить до запалення стінок судин. Запальне ураження стінок судин спричиняє утворення тромбів, ішемічне ураження тканин, у кровопостачанні яких беруть участь ці судини. За механізмом розвитку виділяють первинні системні васкуліти (при патологічному процесі уражається судинна стінка, а згодом – органи та системи) та вторинні системні васкуліти (при інфекційних, системних захворюваннях сполучної тканини, пухлинах тощо) [103, 146].

На цей час визначені основні чинники розвитку системних васкулітів: 1) формування патогенних імунних комплексів і їхній перехід у судинну стінку і/або утворення імунних комплексів *in situ*; 2) утворення аутоантитіл до антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл з активацією й адгезією нейтрофілів до ендотеліальних клітин, що індукує ураження останніх; 3) формування аутоантитіл до антигенів стінок судин; 4) імунні реакції, опосередковані Т-лімфоцитами; 5) активність системи адгезивних молекул; 6) цитокіновий дисбаланс; 7) вплив ядерних транскрипційних чинників. Поряд із перерахованими фундаментальними механізмами у

виникненні, становленні і прогресуванні системних васкулітів важливу роль також відіграють: безпосередні впливи різних інфекційних агентів на судинну стінку; різноманітні локальні й системні ефекти вивільнених запальних медіаторів і цитокінів; коагуляційні і фібринолітичні порушення; дизрегуляція вазодилатації та вазоконстрикції; оксидантні та антиоксидантні порушення; процеси взаємодії ендотеліальних клітин і лейкоцитів із вивільненням широкого спектру перетворених і знову синтезованих адгезивних молекул [146].

У наш час *псоріатична хвороба (ПХ)* залишається актуальною медико-соціальною проблемою не лише за показниками захворюваності, а й через тяжкий прогресуючий перебіг дерматозу та недостатню ефективність рекомендованої терапії. ПХ має багатофакторну етіологію. Генетичні чинники і вплив довкілля (інфекція, куріння, приймання певних лікарських засобів) мають спільний вплив на патогенез хвороби. За даними Міжнародної Поширеність у популяції ПХ становить від 1,5 до 3%. Поширеність хвороби упродовж останніх десятиліть неухильно зростає – від 114,8 на 100 тис. населення в 1994 р. до 222,5 на 100 тис. у 2014 р., серед яких було понад 6 000 дітей. Приблизно 20% пацієнтів, що страждають на ПХ, можуть також мати псоріатичний артрит. Перебіг хвороби характеризується наявністю рецидивів і ремісій, ця умова має тенденцію зберігатися упродовж усього життя [125].

Патологічний процес при ПХ включає комплекс імунологічних реакцій шкіри з розвитком тяжкого запального процесу, епідермальної гіперпроліферації з формуванням аномальної диференціації кератиноцитів. Після активації імунокомпетентних елементів на кератиноцитах і дендритних клітинах відбувається активація Т-лімфоцитів, які мігрують у шкіру. Хомінг-рецептори, залучені в процес запалення, експресуються на поверхні клітин (cutaneous lymphocyte associated antigen, CLA). Під впливом цитокінів (ІЛ-12, ІЛ-23) зростають субпопуляції Th1 і Th17 клітини, які у свою чергу, виробляють прозапальні цитокіни (ФНП- α , ІЛ-2, ІЛ-17 та ІЛ-22). Ці процеси

обумовлюють запальну реакцію, яка відбувається за участю імунокомпетентних клітин на місцевому рівні, а саме ендотелію, фібробластів та кератиноцитів, що підсилюють імунну реакцію шкіри через експресію молекул адгезії та інших імунологічних месенжерів. Унаслідок цього каскаду імунопатологічних реакцій виникає міграція нейтрофільних гранулоцитів, що є причиною утворення типових для псоріатичного ураження стерильних епідермальних мікроабсцесів та гіперкератозу, який є характерною патогенетичною рисою ПХ [423].

1.1.1 Роль регуляторних клітин у формуванні імунопатологічних синдромів у хворих на системні аутоімунні хвороби

У процесі проведення наукових досліджень відбулося накопичення даних про велику кількість антигенів, які викликають розвиток аутоімунних хвороб (АІХ), включно з аутоантигенами, до яких імунна система формує імунну відповідь із наступним негативним впливом на макроорганізм. У ролі аутоантигенів виступають β -клітин підшлункової залози, колаген-2, білки цитруліну, топоізомераза-1, $\beta(2)$ -глікопротеїн, dsДНК і багато інших клітинних і субклітинних речовин різних органів і тканин. З погляду імунопатогенезу, аутоімунні захворювання необхідно розглядати, використовуючи дві позиції сучасної імунології. З одного боку, наявність у хворих з аутоімунною патологією досить великої різноманітності аутоантитіл, активації цитотоксичних лімфоцитів і клітин, з іншого боку, все це свідчить про недостатню функціональну активність класичних клітин супресорів (Treg-, мієлоїдних клітин-супресорів), а також субпопуляцій клітин, які тимчасово, залежно від сформованих умов стану імунної системи, набувають імуносупресивних властивостей (дендритні клітини, мезенхімальні стовбурові клітини та ін.).

Наприклад, при ревматоїдному поліартриті перебіг хвороби відбувається на тлі підвищеної активності Th1 клітин, що виражається в підвищеному синтезі прозапальних молекул IL-1, IL-6, TNF- α ,

простогландину E2, інтерферону- γ (IFN γ). Саме IFN- γ відповідає за індукцію запальних молекул, пригнічення неоптерину (продукт метаболізму GTPcyclohydrolase-1) та indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO). Імуносупресивний IDO реалізується завдяки зниженню рівня позаклітинного триптофану, необхідного для проліфератури клітин, включно з лімфоцитами, а також через продукти катаболізму триптофану (кінуреніну, тощо) [91, 170]. Необхідно наголосити, що підвищена активність популяції клітин Th1 поєднується з відсутністю кількості та якості імунокомпетентних клітин-супресорів різноманітного генезу. Показано, що кількість CD4⁺CD25^{high}CD127^{low}/-Treg зменшується в пацієнтів із ревматоїдним артритом (РА) [174]. Зазвичай, у здорових донорів їх кількість визначається як 1–5% від загальної кількості CD4-T-клітин у периферійній крові. Вважається, що до одного з механізмів зниження активності Treg при РА належить негативний вплив на них TNF- α . Ці дані підтверджуються підвищенням рівня Treg у пацієнтів із РА після терапії моноклональними антитілами до цього цитокіну. Крім того, ті ж пацієнти мають знижений рівень ІЛ-35, що має стимулюючий вплив на активність Treg-клітин [176, 188].

Диференціація клітин Treg відбувається в тимусі й на периферії. З тимуса Treg мігрують у крові й периферичні органи лімфоїдної системи упродовж перших 2–3 днів життя. На периферії Treg-клітин із фенотипом CD4⁺FOXP3 вони також підлягають диференціації з утворенням індукованих клітин Treg з високою експресією FOXP3 (CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺). Супресорний вплив Treg на імуніцити реалізовується безпосередньо при міжклітинному контакті або опосередковано, внаслідок секреції біологічно активних молекул. Є чотири основні механізми: прямий цитотоксичний ефект (PD-1/PD-L1, OX40/OX40L і гранзимів B), зміни метаболізму клітин-мішеней (CD25, CD39, триптофан), секреція інгібіторних цитокінів (IL10, TGF β і IL35), а також пригнічення функції антигенпрезентуючих клітин (CD80 і CD86/CTLA-4) [212].

При АІХ виявляється дисбаланс імунної системи й задіяні механізми аутолерентності, що призводить до розвитку комплексу імунних реакцій проти власних тканин організму. Регуляторні Т-клітини (Treg) пригнічують розвиток імунних реакцій на аутоантигени, контролюють розвиток патологічного запалення і, як наслідок, аутоімунних захворювань, безпосередньо беруть участь в індукції й підтримці периферичної толерантності. Treg клітини можуть пригнічувати активацію, проліферацію та ефекторні функції CD4- і CD8-Т-лімфоцитів, NK клітин, В-клітин, антиген-презентуючих клітин (APC) [153, 386]. При аутоімунних патологіях були виявлено функціональні й генетичні дефекти Foxp3 [141].

Без сумніву, в аутоімунних процесах також беруть участь регуляторні В-клітини, або B-reg [204; 429]. Докази цього ґрунтуються на експериментальних даних. Численні дослідження показують патогенетичну роль B-reg у розвитку аутоімунної патології. Показано, що будь-який спосіб зниження вмісту цих клітин в експерименті призводить до прискорення розвитку низки захворювань, включно з енцефаломієлітом, ревматоїдним поліартритом, системним червоним вовчаком тощо. Основний імуносупресивний механізм B-reg базується на їх спроможності виробляти ІЛ-10. Незважаючи на інформацію про збільшення вмісту в периферійній крові B-reg при різних видах аутоімунної патології, деякі дані літератури свідчать про зниження супресивної функції цих клітин, їх чутливості до стимулюючих ефектів з боку Т-клітин [338].

Останнім часом широко обговорюється проблема імуносупресивної активності мезенхіальних стовбурових клітин (МСК). Вивчені пригнічувальні механізми цих клітин, які включають інгібіцію проліферації Т- і В-лімфоцитів, NK клітин, пригнічення диференціації дендритних клітин, секрецію низки цитокінів [267, 357]. Описано лікувальні ефекти MSC при їх введенні хворим тваринам з аутоімунною патологією [226]. Водночас, є докази зниження активності MSC при аутоімунних захворюваннях. Це було описано для РА в експерименті, де TNF діяв як інгібітор пригнічення

активності MSC і як стимулятор їх міграції в порожнину суглоба з розвитком запалення. АнтиTNF- α імунотерапія нормалізувала порушені супресивні функції MSC [191, 311]. Одним із механізмів зниження супресивної активності MSC є пригнічення експресії на них Jagged-1 (ліганд Notch для рецепторів на Т-клітинах), індукованих лігандами для рецепторів TLR3 і TLR4. Знижена спроможність MSC пригнічувати проліферацію Т-лімфоцитів описана в пацієнтів з іншою патологією [175, 313, 366].

Імунна відповідь при аутоімунній реакції характеризується підвищеною активацією імунних клітин і неефективною регуляцією імунної системи за допомогою Т-хелперів-17 типу (Th17) і регуляторних Т-клітин (Treg), які мають захисну дію. Ймовірніше, функціональний дисбаланс цих підтипів призводить до патологічних відповідей при аутоімунних захворюваннях [297].

Попри наявність інтенсивних досліджень, все ще залишається відкритим питання, що є первинним у розвитку аутоімунних хвороб: вроджені й набуті дефіцитні порушення, дисфункція і/або пошкодження органу-мішені чи обидва ці чинники. Клінічні випробування Treg-клітинної імунотерапії при аутоімунних захворюваннях почалися менш ніж 10 років тому. Метою випробування було тестування технічних аспектів введення Treg, а також оцінка безпеки та ефективності методу. У клінічних випробуваннях застосовується загальний підхід: сортування клітин Treg, поліклональна експансія Treg, підбір дози та проведення ін'єкції Treg-лімфоцитів пацієнтам.

У патогенезі ПХ також особливу роль відіграють Treg-лімфоцити – важливі учасники підтримки імунотолерантності в організмі. На теперішній час проведена велика кількість досліджень із метою оцінки кількості та функціональної активності Treg-лімфоцитів у хворих на ПХ [117].

В останні роки з'явилися повідомлення, що клітини імунної системи мають високу пластичність – здатність однієї субпопуляції швидко змінити фенотип і диференціювати на фенотип іншої клітинної лінії. Диференціація

Т-лімфоцитів у підпопуляціях Th1, Th2, Th17 або T-reg не є остаточною й незворотною. Під впливом чинників мікрооточення цитокіновий профіль лімфоцитів, який визначає функціональну належність цих клітин, може полярно змінюватися [358]. Так, Th17 у присутності ІЛ-12 та/або ФНП- α набувають проміжного цитокінового профілю клітин Th1/Th17, що виробляють одночасно γ -IFN і ІЛ-17, або демонструють властивості клітин Th1 – не синтезують ІЛ-17 і виробляють виключно γ -IFN [163, 321]. На відміну від класичної Th1-лінії, нова клітинна субпопуляція експресує молекулу CD161 і володіє більш високим запальним потенціалом. Збільшення кількості цих клітин корелює з прогресуванням захворювання [192, 355].

1.1.2 Роль апоптозу у формуванні імунopatологічних синдромів при системних аутоімунних хворобах

Фундаментальним порушенням при САХ є дефект апоптозу [12, 185, 186]. Обсяги апоптичних процесів в організмі є значними: щогодини в організмі людини шляхом апоптозу гине близько мільярда клітин. За 80 років життя людини в кістковому мозку, лімфатичних вузлах та кишківнику утворюється до двох тонн апоптичних клітин [233, 272]. Дефекти апоптозу є ланкою розвитку ревматичних захворювань за рахунок: 1) порушення делеції аутореактивних клітин; 2) експресії «прихованих» внутрішньоклітинних аутоантигенів на клітинних мембранах у вигляді макромолекулярних частинок; 3) порушення згортання крові (ендотелій судин); 4) індукція синтезу прозапальних цитокінів; 5) порушення нормальної регенерації ткани [347].

Сьогодні однозначно існує думка, що відсутність запрограмованої смерті клітин і відсутність елімінації апоптичних клітин може призвести до розвитку аутоімунних процесів. Ця думка базується на двох основних моментах: 1) неможливість зупинки імунної відповіді й контролю аутореактивних лімфоцитів; 2) вплив аутоантигенів на тлі запалення може

ініціювати імунну відповідь проти них. Безсумнівно, дефект апоптозу може сприяти розвитку аутоімунного процесу і формувати сприятливе тло для розвитку аутоімунних хвороб, однак для розвитку повної клінічної картини необхідні поломки багатьох імунорегуляторних механізмів [5, 85].

Процес регульованої клітинної смерті можна розділити на кілька етапів: ініціювання сигналу, активація каспази й ендонуклеази і специфічна деградація ДНК, унаслідок якої відбувається загибель клітини. Найбільш добре вивчена послідовність подій, що призводять клітину до апоптозу, унаслідок взаємодії білків із сімейств некрозу пухлин (ФНП) зі специфічними рецепторами. Система Fas/FasL є яскравим представником цієї групи апоптозо-індукованих чинників. Встановлено, що мутації в гені FAS або в гені FASL призводять до розвитку аутоімунних хвороб [85, 115].

Таким чином, відповідна кількість відмираючих клітин повинна елімінуватися з організму клітинами макрофагальної системи. Тому, навіть незначні порушення фагоцитозу (стимуляція чи інгібіція) можуть стати причиною формування різних патологічних станів, зокрема аутоагресії. [347] Окрім цього, під час неефективного апоптозу активуються окислювальні процеси, що призводить до появи імунологічно «нових» аутоантигенів [200]. Дефіцит фагоцитозу сприяє накопиченню окиснених імуногенних неоантигенів, що стає причиною утворення антитіл, спроможних зв'язувати не лише компоненти відмираючих, а і здорових клітин. Утворення таких аутоантитіл призводить до розвитку аутоімунних захворювань [347]. Кількість апоптичних клітин та молекулярних маркерів апоптозу в цитоплазмі, ядрі та мітохондріях зростає в організмі людини щороку [306]. Експресія фосфатидилсерину на зовнішній поверхні плазматичної мембрани було першою історично описаною ознакою відмираючих клітин [234].

Водночас порушення асиметрії ліпідного біошару плазматичної мембрани відбувається через 4–6 год, деградація ядерного хроматину – через годину після порушення асиметрії ліпідів, а утворення апоптичних везикул – через 2 год після порушення асиметрії ліпідів. При цьому фрагментація

клітини на апоптичні везикули триває до 9–12 год, а інколи й до 24 год [306]. Врешті, дефіцит АТФ призводить до вивільнення внутрішньоклітинного вмісту в міжклітинний простір з утворенням вторинно-некротичних клітин [278].

Більшість вчених вважають, що «апоптична», чи «відмираюча», клітина – це така клітина, у якій відбуваються перші зміни складу її плазматичної мембрани чи відбувається вивільнення внутрішньоклітинних сполук у міжклітинний простір, що призводить до розвитку запальної реакції [270, 344].

Відомо, що перші зміни в клітині після впливу на неї апоптоз-індукуючих чинників можна зафіксувати уже через кілька хвилин [284]. Останні технологічні досягнення дають змогу одночасно аналізувати кілька параметрів загибелі клітини та виявляти клітини, які мають внутрішні ознаки апоптичних процесів при їх відсутності на поверхні мембрани. Такі клітини класифікують як «ранні апоптичні» [344]. Коли смерть клітини відбувається через вплив екстремального чинника й супроводжується порушенням цілісності плазматичної мембрани з вивільненням внутрішньоклітинних компонентів – така смерть класифікується як первинний некроз. У разі порушення цілісності плазматичної мембрани на пізніх стадіях апоптичної загибелі, коли відмираючі клітини вичерпали свої енергетичні запаси для підтримання цілісності плазматичної мембрани і своєчасно не фагоцитуються – має місце вторинний некроз. Перші негайно вивільняють свої компоненти в довкілля, а другі – спочатку зазнають компонентну модифікацію, у т.ч. окиснення та каспазо-залежну деградацію, а потім вивільняють свої компоненти в позаклітинний простір [278]. Нещодавно для нейтрофілів був виявлений новий специфічний шлях загибелі – нетоз (від англ. Neutrophil Extracellular Traps, NETs – утворення позаклітинних нейтрофільних пасток), що супроводжується активацією нейтрофілів, вивільненням ДНК, гістонів та ензимів нейтрофільних гранул у міжклітинний простір, з подальшим утворенням захисної плівки/покриву в

місцях активації нейтрофілів (тобто, у місцях проникнення патогенних мікроорганізмів). Метою таких змін стало зв'язування чужорідних частин та утворення захисного покриву навколо них [195]. Відомо, що основна функція нейтрофілів пов'язана із фагоцитозом мікроорганізмів та вивільненням антимікробних сполук. Проте, при гострій запальній реакції ця стратегія є неефективною, а запалення призводить до накопичення нейтрофільних гранулоцитів у ділянці запалення, що врешті супроводжується нетозом. Утворені позаклітинні нейтрофільні пастки створюють механічний бар'єр для поширення джерела інфекції та нейтралізують її причину. Надмірне ж утворення позаклітинних нейтрофільних пасток при системному запаленні може бути згубним та мати негативні віддалені наслідки, оскільки спроможне спричинити накопичення окиснених комплексів гістонів і ДНК, що може спровокувати утворення аутоантитіл [256].

Встановлено, що фагоцитоз запускає прозапальну відповідь, тоді як поглинання апоптичних клітин призводить до протизапальної реакції [233].

Були вивчені можливі дефекти елімінації апоптотичних тілець через наявні порушення в системі комплементу, процесах поглинання та презентації макрофагами цих антигенних «тілець» клітинам імунної системи (Т- і В- лімфоцитам), що призводить до накопичення «вторинних некротичних клітин», постійна наявність яких сприяє утворенню імунних комплексів (ІК) які ініціюють аутоімунне запалення [183, 347, 348].

Крім цього, результати генетичного аналізу показали, що відсутність деяких білків сироватки або рецепторів, відповідальних за процес руйнування апоптотичної клітини, підвищує ризик аутоімунного процесу. Цей факт підтверджується дослідженнями, які були проведені з використанням мишей, нокаутних за *dq*-компонентом системи комплементу й сімейства рецепторів TAM, що відповідають за правильний процес елімінації апоптотичного матеріалу [308]. В умовах неефективного фагоцитозу апоптичних клітин порушуються процеси опсонізації та недостатнього розщеплення хроматину, що вивільняється під час вторинного

некрозу, збільшення його імуногенності та розвитку системного запального процесу. Розвитку цього процесу сприяє недостатність продукції IgM і маннозв'язуючого лектину (MBL), які зв'язуються з вмираючими клітинами і відповідають за їх ефективне видалення [372, 415].

В основі аутоімунних порушень при САХ лежать такі взаємозалежні процеси, як поліклональна В-лімфоцитарна активація та антиген-специфічна Т-залежна стимуляція синтезу аутоантитіл. Запалення при САХ є імунокомплексним [322].

Важливе значення в розвитку багатьох САХ, у т. ч. СЧВ належить втраті імунологічної толерантності, поліклональній В-лімфоцитарній активації та продукції аутоантитіл, що реагують із широким спектром антигенів і зумовлюють полісистемний характер патологічного процесу [400, 410]. Характерною особливістю «аутоантитілозалежного профілю» хворих САХ є наявність одночасно кількох різних ауто-АТ. Вважається, що в індукції утворення аутоантитіл задіяні як неспецифічні, та й антигенспецифічні імунорегуляторні порушення [374]. Поєднання генетичної схильності з несприятливою дією чинників зовнішнього середовища, стимулює продукцію аутоантитіл, які взаємодіють із власними антигенами (аутоантигенами), у такий спосіб руйнуються клітини і тканини, до складу яких входять дані антигени, що зумовлює полісистемний характер патологічного процесу. У якості аутоантигенів можуть виступати білки, нуклеїнові кислоти, фосфоліпіди, гормони тощо. Аутоантигени в даному випадку не ізольовані (не забар'єрні) від контакту з лімфоїдними клітинами [111, 370]. Значну роль відводять антифосфоліпідним антитілам (АФА), що виробляються не тільки проти фосфоліпідів, а і проти широкого спектра фосфоліпідзв'язуючих білків-кофакторів [370, 375]. Доведено, що АФА можуть синтезуватися клонами В-лімфоцитів, які перехресно реагують з епітопами, експресованими на збудниках інфекцій, і є результатом молекулярної мімікрії мікробних молекул щодо $\beta 2\text{GPI}$ [65, 252].

Висунута концепція, про поліклональну В-клітинну активацію, яка сприяє продукції різної мозаїки ауто-АТ. Підтримуючи ідею провідної ролі В-лімфоцитів у розвитку СЧВ [398], є думка про наявність кількох шляхів, при яких апоптоз, може стати причиною продукції ауто-АТ. Порушення механізмів елімінації апоптотичних «тілець», може стати тригером продукції ауто-АТ [345]. Додаткові специфічні ауто-АТ не продукуються після клінічної маніфестації захворювання [165, 326]. Виявлення ауто-АТ на доклінічній або ранній стадії АІХ, коли імунопатологічні порушення ще не досягли незворотного характеру, можуть бути одним із важливих аргументів при виборі правильної тактики пригнічення прогресуючого руйнівного пошкодження органів і тканин [219, 222, 282, 328]. Наприклад, у сироватці хворих на СЧВ було виявлено понад сотню різних ауто-АТ [397]. Багато з них є просто «свідками» хвороби і представляють епізодичний феномен. Однак, наявність великої кількості АТ нашоує на думку, що деякі з них спричиняють формування клінічних симптомів. До ауто-АТ, які ідентифіковані в більше, ніж 25% хворих на СЧВ і пов'язані із загостренням хвороби, належать: антитіла до односпіральної ДНК (anti-ssDNA), і до двоспіральної ДНК (anti-dsDNA), антинуклеарні антитіла (ANA та ANA-HEp-2), антитіла до SS-A(Ro) та SS-B(La) антигенів, анти-гістон/нуклеосомні антитіла (anti-H1/Nuc) й антифосфоліпідні антитіла (АФА) [149, 165].

З іншого боку, при АІХ може формуватися ситуація, при якій антитіла поступово зникають із сироватки, збільшуючи тривалість захворювання. Так, антитіла до острівкових клітин підшлункової залози, у більшості пацієнтів із діабетом 1 типу зникають через 1 рік після клінічного дебюту захворювання [182, 377].

Упродовж останніх років вважають, що в індукції утворення ауто-АТ задіяні як неспецифічні, так і антигенспецифічні імунорегуляторні порушення, пов'язані з втратою толерантності [4, 166].

1.1.3 Роль Toll-подібних рецепторів у формуванні аутоімунних хвороб

На сьогодні накопичено значну кількість наукових доказів того, що до основних функцій вродженого імунітету належить розпізнавання патогенів і їх руйнування шляхом фагоцитозу або з використанням ендогенно синтезованих антибактерійних пептидів. Якщо ці механізми не призводять до знищення збудника, вроджені захисні механізми готують збудника до взаємодії з Т-лімфоцитами для подальшого розвитку адаптивної імунної відповіді. На відміну від адаптивного імунітету, яким керують Т- і В-лімфоцити, механізми вродженого захисту не мають жодної диференційованої системи клітин, але багаті на різноманітні рецептори, молекули і їх комплекси, які конституційно присутні на різних клітинах і мають однакове функціональне призначення [142, 147].

Домінуючу роль у цьому процесі відіграють Toll- та NOD-подібні рецептори, що розпізнають певні послідовності (паттерни) мікроорганізмів, компонентів ядра, що вивільняються з апоптичних клітин (або клітин, які гинуть шляхом NETOSy) [90, 111, 331].

Toll-подібні рецептори (TLRs) – це сімейство трансмембранних рецепторних білків, спроможних розпізнавати та реагувати на патоген-асоційовані молекулярні комплекси (PAMPs) та ушкодження, асоційовані молекулярними комплексами (DAMPs). PAMPs, що є компонентами клітинної стінки мікроорганізмів (наприклад ліпополісахариди, протеоглікани). DAMPs, або так звані «аларміни» – це ендогенні молекулярні комплекси, що утворюються при неапоптичному пошкодженні тканин (запаленні, травмі, некрозі). Залежно від створюваних даними рецепторами гомо- та гетеродимерів, TLRs набувають спроможності до розпізнавання PAMPs різноманітних мікроорганізмів, включно з бактеріями, вірусами, грибами та найпростішими [426]. Так, наприклад, TLR2, утворюючи гетеродимер з TLR1 та TLR6, розпізнає ліпіди, ліпопептиди та ліпополісахариди грамнегативних та грампозитивних бактерій, TLR4

ідентифікує виключно ліпополісахариди грамнегативних мікробів, TLR3, TLR5, TLR9 – нуклеїнові кислоти та пептидоглікани бактерійних та вірусних агентів [193, 368].

Доведено, що TLRs опосередковують свою дію двома шляхами: за рахунок негайного запуску продукції цитокінів та хемокинів та за рахунок активації антигенпрезентуючих клітин, таких як макрофаги та дендритні клітини. Встановлено, що член сімейства NOD-подібних молекул NLRP3 (Nucleotide-binding oligomerization domain, leucine-rich repeat and pyrin domain containing 3) є компонентом цитопластичного комплексу (інфламасома), який регулює активацію каспази-1 – ферменту, який перетворює неактивні прозапальні інтерлейкіни (IL), такі як про-IL-1, про-IL-18 і про-IL-33, в активні форми. Вважається, що гіперпродукція IL-1, пов'язана з активацією (або мутацією гена) NLRP3 інфламасоми, відноситься до провідного механізму, що об'єднує аутоімунні й аутозапальні захворювання [2, 157].

Дефекти системи TLR, такі як порушення розпізнавання лігандів, експресії TLR, трансдукції сигналу, продукції ефektorних молекул, а також поліморфізм генів TLR можуть призвести до розвитку важких інфекційних, аутоімунних захворювань, алергопатології тощо. Дефекти молекул, що беруть участь у трансдукції сигналу від TLR, лежать в основі підвищеної чутливості до інфекцій. Зростає кількість досліджень, завдяки яким виявляються зв'язки різних патологій із проблемами в системі TLR [1].

Проводилися роботи щодо вивчення ролі TLR у розвитку імунного запалення в шкірі в пацієнтів з ПХ. Була встановлена підвищена експресія TLR2 і TLR4 на клітинах епідермісу і на ендотеліальних клітинах пацієнтів із ПХ, при відсутності експресії TLR9. На думку авторів, це сприяло розвитку хронічних запальних реакцій. Проведені дослідження вказували на пряме залучення TLR9 до імунної відповіді. TLR9 готують патоген до взаємодії з Т-лімфоцитами для подальшого розвитку адаптивної імунної відповіді, розпізнають молекули ядерних структур мікроорганізмів, однак можуть бути

пошкодженими молекулярними структурами організму з формуванням поліморфізму [324, 382].

Поліморфізм генів TLR може призвести до порушення розпізнавання інфекційних агентів і дисбалансу системи вродженого імунітету, що проявляється підвищеною чутливістю до інфекцій і розвитком хронічних запальних захворювань [93]. Доведено, що інфекція є одним з основних факторів, що впливають на зміну експресії TLRs. При цьому рівень експресії TLRs безпосередньо корелює з тяжкістю процесу, що в деяких випадках дозволяє розглядати ці рецептори як ранні маркери інфекції. Залежно від характеру патогену спостерігається збільшення експресії певних TLRs. При цьому відбувається активізація синтезу та секреції прозапальних цитокінів, що призводить до розвитку запальної відповіді з підключенням всіх можливих систем захисту від інфекційних збудників [379, 380]. У разі бактерійної, вірусної або фунгальної інфекції саме TLR розпізнають ці структури і запускають каскади вродженого імунітету, шляхом активації факторів транскрипції NF- κ B, AP-1 і IRF, які в свою чергу, запускають каскади імунного захисту і запалення, призводячи до збільшення синтезу цитокінів і хемокінів, фактор некрозу пухлини (TNF- α) і гамма-інтерферон (IFN- γ) [198, 409, 424]. Наприклад, описуються мутації в гені TLR4 (Asp299Gly і Thr399Ile), пов'язані з відсутністю адекватної імунної відповіді на ліпополісахариди бактерійної стінки *in vivo* і *in vitro*. Носії цих мутацій мають підвищену чутливість до грамнегативних інфекцій [93, 139]. Поліморфізм TLR2 (Arg32Gln) пов'язаний з рецидивуючими інфекціями дихальних шляхів, розвитком стафілококового сепсису. Поліморфізм TLR9 (T1237C) пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку бронхопульмонального аспергільозу, поліморфізм TLR1 (rs5743551) пов'язаний зі збільшенням випадків малярії серед населення Азії [181, 295].

Існують дані про те, що мітохондріальна ДНК і форміл-пептид, що виділяються при пошкодженні, активують нейтрофіли через TLR-9 і рецептор до форміл-пептиду-1, що стає причиною міграції фагоцитів та їх

дегрануляції і може спричинити системний запальний процес та нейтрофільнозалежне пошкодження органів [406]. Синовіальні фібробласти також експресують TLR, зокрема TLR2, TLR3, TLR4 та TLR9, активація яких стає причиною посиленої продукції фібробластами прозапальних цитокінів, металопротеїназ, а також посилює експансію запальних Т-лімфоцитів (Th1 та Th17), що призводить до акумуляції γ -ІФН та ІЛ-17 [89, 290, 425].

Найбільш вивченим серед Toll-подібних рецепторів є TLR9 (рецептор неметильованої CpG ДНК). Так, сигналізація через TLR9 на ефektorних CD4⁺ Т-клітинах людини посилює експресію маркерів активації і початку клітинного циклу [240]. Активація TLR9 безпосередньо індукує NF- κ B-залежне виживання CD4⁺ Т-клітин [243]. Основні ефекти коstimуляції TLR на ефektorних CD4⁺Т-клітинах включають позитивну регуляцію проліферації, виживання і продукцію цитокінів. TLRs модулюють диференціювання та функції Th17. Рівень експресії TLR9 може впливати не тільки на функції Th1, а й на розвиток і функції Th17 [75, 330].

Останні повідомлення свідчать про те, що TLR9 може відігравати певну роль у патогенезі різних аутоімунних захворювань, таких СЧВ. За певних умов TLR9 спроможний розпізнавати власну ДНК, що призводить до вироблення аутоантитіл проти ДНК [172, 178]. Відомо також, що EBV спроможний регулювати експресію вказаних рецепторів, у зв'язку з чим існує думка, що це може бути одним із механізмів аутоагресії [354].

Це відкриття стимулювало розробку специфічних інгібіторів TLR9. Було встановлено, що при стимуляції TLR9 за допомогою CpG ODN, відбувалася супресія ODN, які спроможні пригнічувати активацію TLR9. Були визначені найбільш сильні інгібіторні послідовності, що містять TTAGGG multimers в теломері ссавців. Деякі з цих супресивних ODN здатні пригнічувати існуючу імунну відповідь і тому можуть бути корисними при лікуванні СЧВ. Однак, оскільки вони можуть активувати як ефektorні, так і супресивні зв'язки імунної системи, необхідні додаткові дослідження для

кращого розуміння механізмів, що беруть участь у розвитку більш безпечної та ефективної терапії TLR [155, 302, 364].

Виявлено виражену експресію TLR1 на кератиноцитах базального шару епідермісу у хворих на ПХ. Досліджено, що в ураженій шкірі в хворих на псоріатичну хворобу більш виражена експресія TLR2 була знайдена у верхніх рядах шипового шару епідермісу, в той час як в шкірі здорових людей і в неушкодженій шкірі хворих на ПХ експресія TLR2 була більш вираженою в нижніх рядах шипованих шарів, розташованих безпосередньо над базальним шаром. Встановлено, що збільшення фактору росту кератиноцитів у хворих на ПХ було пов'язано зі збільшенням експресії TLR5 і TLR9 і супроводжувалося збільшенням TLR-залежного виробництва прозапального цитокіну IL-8 [87]. На думку авторів, це сприяє розвитку хронічних запальних реакцій. Окрім цього дослідники продемонстрували, що антимікробний пептидний кателідин, рівень якого підвищений у шкірі хворих на ПХ, може впливати на власну ДНК, сприяючи її перетворенню, викликаючи активацію TLR9 на плазмацитоїдних дендритних клітинах, що супроводжувався збільшенням продукції TNF- α . Автори розглядали цей процес як можливий варіант запуску аутоімунного процесу в пацієнтів із ПХ через активацію TLRs [3, 431].

Віруси простого герпесу і вітряної віспи впливають на шкіру і слизові оболонки, уражаючи їх. Імунні реакції на тлі інфікування вірусами простого герпесу та вітряної віспи, також опосередковуються деякими TLR. Дослідженнями *in vitro* було показано, що TLR2 та TLR9 розпізнають глікопротеїни та ДНК цих вірусів та індують синтез прозапальних цитокінів. Так, наприклад, у хворих на генітальний герпес із поліморфізмом гена TLR2 рецидиви захворювання спостерігалися значно частіше, ніж у пацієнтів у яких відсутній вказаний поліморфізм. Крім того, у пацієнтів із порушеними функціями TLR3 можливий розвиток герпетичного енцефаліту. Ці дані є прямим свідченням причетності TLR2, TLR3 і TLR9 до імунних

реакцій шкіри і слизових оболонок, які розвиваються при зараженні вірусами простого герпесу і вітряної віспи [164, 319, 387].

У хворих на РА відмічено підвищення експресії TLR2 в моноцитах крові та синовіальній рідині, що супроводжується збільшенням продукції прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α) [304], що, очевидно, може зумовлювати зростання рівня розчинних форм sTLR2 в біологічних рідинах. TLR2 спроможні стимулювати ангіогенез через експресію судинно-ендотеліального фактору (VEGF) [210] та рецепторів ангіопоетину, посилювати остеокластогенез [296]. Таким чином, підвищення добової продукції sTLR2 у хворих на РА можна вважати одним із чинників прогресування імунозапальних та остеодеструктивних змін у суглобах, що асоціюється зі збільшенням рентгенологічної стадії та підвищенням активності ревматоїдного артрити (за DAS28-ШОЕ, DAS28-СРБ, CDAI, HAQ, RAID). У хворих на РА із тривалістю захворювання до 5-ти років високий рівень sTLR2 вранці (>375 нг/л) є предиктором швидкої рентгенологічної прогресії з чутливістю 87,5% і специфічністю 78,7% [78].

Докази активації TLRs у розвитку неінфекційних хвороб на сьогодні не мають достовірних пояснень, але свідчать про універсальність їх функцій. Так, у роботі Takeuchi O., Akira S., 2010 р. досліджувалося значення експресії TLR для визначення фармакологічної корекції патології шийки матки й ендометрію. Після лікування нуклеосперматом натрію було зареєстровано підвищення кількості клітин, які еспресували TLR4 і TLR9, а також зниження кількості вірусів папіломи людини високого онкогенного ризику [407].

Дослідження щодо застосування інгібітору циклооксигенази (лорноксікама) у хворих на гострий панкреатит на початковому етапі хвороби призводило до зниження продукції ФНП- α мононуклеарами периферійної крові у відповідь на ЛПС і, відповідно, до зниження ефекторних функцій TLR4 і TLR і 2 у цих хворих, що зменшувало ризик розвитку ускладнень [371].

1.1.4 Роль мікроРНК у формуванні системних аутоімунних хвороб

У геномі людини заковано понад 2000 miRNA, які, регулюють понад 60% наших генів [417]. Як основні регулятори експресії генів, мікроРНК відіграють важливу роль у регуляції розвитку імунної системи, нормальної імунної відповіді й аутоімунних реакцій.

Є кілька думок щодо ролі мікроРНК у процесі розвитку імунної відповіді при аутоімунних захворюваннях. Аберантна експресія мікроРНК може бути зумовлена хромосомними аномаліями, вбудовуванням чужорідного генетичного матеріалу (наприклад, вірусного геному), мутацією чи одиничним нуклеотидним поліморфізмом (SNP), а також епігенетичними змінами й дефектами шляху біогенезу мікроРНК. Визначено приблизно 18 мікроРНК з очевидною схильністю до розвитку цих захворювань. До найбільш вивчених miRNA людини належать miR-146a й miR-155. miR-146a є важливим модулятором вроджених і адаптивних клітин імунітету [162, 339]. Вказані miRNA функціонують як ключові регулятори імунної відповіді як при нормальних, так і при патологічних станах. Експресія miR-146a й miR-155 пов'язана з хронічним запаленням (ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, періодонтит нефропатія, атеросклероз) [359, 363]. Зміни експресії miR-146a спостерігаються при запальних та аутоімунних хворобах, вірусних інфекціях, сепсисі, при поліорганній недостатності й онкопатології [232]. Дослідження нокауту генів, що кодують miR-146 показали, що дефіцит вказаної miR призводить до надмірного виробництва IL-6 і TNF α , мієлопроліферативного синдрому, хронічного запалення і зниження кількості і якості гемопоетичних стовбурових клітин. При відсутності експресії miR-146a регуляторні Т-лімфоцити (Treg) втрачають свої супресивні властивості, знижується секреція ІФН- γ . Згідно з цими висновками, експресія дизрегульованої miR-146a спостерігається при аутоімунному захворюванні [434]. miR-146a інтенсивно експресується на Treg, модифікуючи їх функцію, сприяє пригніченню синтезу ІФН- γ , який, у свою чергу, може стримувати Th1-асоційовану запальну відповідь. Підвищення експресії miR-146a на Treg

запропоновано використовувати в якості потенційного біомаркери Treg-клітин [271]. miR-146a пригнічує диференціацію та функцію Th1-клітин [340]. miR-146a активується при стимуляції CD8-клітин, знижує їх спонтанний апоптоз; сприяє збільшенню Т-лімфоцитів пам'яті. Експресія miR-146a на CD8-клітинах збільшується після вірусних інфекцій, а блокування експресії на цих клітинах підвищує вірус-специфічну активність Т-клітин [419].

miR-155 – це багатофункціональна miRNA, яка є специфічною для гемопоетичної системи й незамінною для імунної відповіді. Однак, при порушенні регуляції miR-155 розвивається хронічне запалення, порушується формування аутоіmunітету, формується рак та фіброз. Експресія miR-155 швидко збільшується у відповідь на інфекцію або травму. Індукуючими факторами є PAMPs/DAMPs, тривожні сигнали (наприклад, вплив IL-1 α) та запальні подразники (наприклад, TNF, IL-1 β , інтерферони та гіпоксія). Експресія miR-155 знижується під впливом антизапальних цитокінів та посттранскрипційних негативних регуляторів. Дані літератури свідчать про те, що miR-155 є ключовим посередником хронічної активації вродженого та адаптаційного імунітету при РА [162]. miR-155 сприяє прозапальній активації моноцитів/макрофагів [217]. У miR-155-дефіцитних мишей імунологічна супресивна активність Treg не змінювалася, однак їх кількість зменшувалася. При цьому miR-155 стимулювала продукцію FoxP3 (фактор транскрипції, необхідний для диференціації Treg), а FoxP3, в свою чергу, сприяв збільшенню експресії miR-155 [316, 317]. У miR-155(–) мишей спостерігалися дефекти, як Th1 (зниження продукції IFN- γ), так і Th2 (підвищення продукції IL-4, IL-5, IL-10 [307]. Отже, регулюючи Th2-імунітет miR-146a і miR-155, володіють протилежним впливом на Т-хелпери.

miR-155 і miR-146a відіграють ключову роль у толерантності до ендотоксину – стану, при якому макрофаги, які раніше контактували з бактерійним ліпоплісахаридом (ЛПС), формують рефрактерність до його

додаткової стимуляції, зменшуючи негативні наслідки надмірного запалення й ендотоксичного шоку [227].

Таким чином, MiR-146a і miR-155 мають багато подібних властивостей в нормальних і патологічних умовах. Обидві ці miR експресуються і функціонують у різних типах імунних клітин, зокрема у моноцитах/макрофагах, дендритних клітинах, лімфоцитах, NK-клітинах, різних субпопуляціях Т-клітин і В-лімфоцитах. Зазвичай, ці два miRNA діють у протилежних напрямках. Різні функціональні дослідження безпосередньо підтверджують ключову фізіологічну роль цих двох miRs у контролі імунної відповіді [315].

Хоча ідентифікація вірусної miRNA є ключовим кроком у розумінні її патологічної ролі, стало відомо, що одна окрема мРНК може бути орієнтована на кілька miRNA господаря, які передбачають формування комплексу miRNA – miRNA, ефект яких може бути сумарним/синергічним. Вірусні miRNA не є винятком, і цей феномен може поширюватися й на клітинні транскрипти за рахунок вірусних та клітинних дерегульованих miRNA у присутності вірусу [351]. До того ж, ці маленькі молекули потенційно можуть бути використані як молекулярні маркери.

Детальний аналіз змінених мікроРНК продемонстрував, що цільові мРНК беруть участь в імунних та запальних реакціях. Змінені мікроРНК після лікування можуть належати до важливих регуляторів дозрівання хондроцитів. Загалом було виявлено 10 мікроРНК із двократною зміною їх рівня. З них лише шість (miR-16-5p, miR-23-3p, miR-125b-5p, miR-126-3p, miR-146a-5p та miR-223-3p) досягли значущості з високим рівнем вірогідності. miRNA значно підвищували регуляторну активність після лікування, паралельно зменшуючи рівень TNF- α , IL-6, IL-17 та PA. Крім цього, після проведення аналізу було встановлено, що дві мікроРНК (miR-23 та miR-223) продемонстрували найвищу чутливість та специфічність для ідентифікації чинників, які реагували на лікування [201].

Аналіз експресії мікроРНК у клітинах периферійної крові хворих на СЧВ показав диференційовану вираженість 16 видів мікроРНК [218]. МікроРНК-146а ідентифіковано як негативний модулятор природного імунітету, а її низька експресія негативно корелювала з клінічними проявами захворювання в пацієнтів зі СЧВ. МікроРНК 146а безпосередньо гальмувала трансактивацію інтерферону (ІФН) 1 типу на молекулярному рівні й цільового ІФН регуляторного фактора 5 і STAT 1 [408]. Надлишкова експресія мікроРНК 146а в мононуклеарних клітинах у пацієнтів зі СЧВ пригнічує активацію ІФН1 типу [320; 396]. Вивчення ролі мікроРНК в епігенетичних процесах у хворих на СЧВ триває. Наразі досліджують використання інгібіції мікроРНК як нового підходу до лікування деяких поширених захворювань.

Отже, результати досліджень спонукають до подальшого вивчення ролі мікроРНК при аутоімунних захворюваннях, а терапія з використанням мікроРНК може мати значний вплив на їх перебіг, що потребує подальшого вивчення. Дослідження шляхів активації та пригнічення функції мікроРНК може мати важливе терапевтичне застосування, а також розкрити молекулярні і клітинні механізми, відповідальні за початок і прогресування ревматичних захворювань.

Вірус Епштейна-Барра (EBV) був першим виявленим вірусом людини, що експресує мікроРНК і кодує більше miRNA, ніж будь-який інший людський вірус [238]. Вірус Епштейна-Барра (EBV) виробляє різні мікроРНК (miRNA) з чіткими регуляторними функціями в межах інфекційного циклу. Вченими обговорюється їх роль як потенційних діагностичних маркерів або навіть чинників, які можна використовувати в терапевтичних цілях, за умови, що профіль експресії вірусних miRNA буде однозначно зіставленим із конкретною стадією інфікування EBV. Дослідження профілів експресії miRNA EBV в основному зосереджені на їх ролі у формуванні злоякісних пухлин [391]. За допомогою послідовної й багатокомпонентної регуляції експресії генів, miRNAs забезпечують контроль над багатьма метаболічними

процесами та модулюють експресію генів на пост-транскрипційному рівні. Однак, і низка вірусів експресують власні miRNAs. На сьогодні їх ідентифіковано понад 502, з яких 44 належать EBV [249, 253]. Вірус-похідні siRNAs (vsiRNAs), що генеруються за допомогою механізму інгібіції РНК-господаря, є ефекторами захисної реакції, націлюючи вірусні РНК та ДНК на шлях посттранскрипційного генетичного мовчання (TGS) та транскрипційного генетичного мовчання (TGS). Навпаки, вірусні супресори мовчання РНК (VSRs) компрометують шляхи мовчання РНК-господаря, а також викликають симптоми, пов'язані із захворюваннями [378].

EBV спроможний впливати на експресію великої кількості клітинних miRNA, включно з miR-155, miR-146a, miR-21, miR-29, і miR-34a. Зокрема, сигнальний шлях EBV LMP1 (латентний мембранний протеїн-1) індукує miR-155, miR-146a, miR-21, які виявляють важливу роль щодо уникнення імунного контролю, орієнтуючись на LMP1, TLR, Jak-STAT і апоптоз. EBV не кодує miR-155 ортологічно; натомість miR-155 індукується LMP1 через NFκB та AP1, LMP2A і стабілізує латентний статус вірусу. Як і miR-155, miR-146a також кодується одиничним геном, і його експресія може бути індукована NFκB шляхом зниження TNFα, IL1β і TLR-сигнального шляху в імунній відповіді. У свою чергу, miR-146a націлюється на IRAK1, IRAK2 та TRAF6 й контролює ці шляхи через регуляторний цикл негативного зворотного зв'язку. Відомо, що LMP1 EBV індукує miR-146a, а EBNA2 негативно впливає на експресію даної miRNA. EBV причетний до уникнення на нього впливу факторів вродженого імунітету через мішені IRAK1 та TRAF6 – двох вирішальних медіаторів сигнальних шляхів вродженого імунітету [401, 418].

Було визначено, що miR-BARTs EBV можуть сприяти приховуванню інфікованих EBV-клітини до дії проапоптотичних вроджених імунних сигналів і формувати резистентність пухлин до цитостатиків та рентген-опромінення, у першу чергу EBV-індукованих пухлин епітеліального походження [273, 285, 420].

МікроРНК EBV (miRNA) найбільш активно експресуються під час латентної фази хронічної персистенції EBV і часто накопичується в значній кількості. На вірусну miRNA припадає понад 1/4 всіх miRNA. Ці miRNA належать до основних механізмів, за допомогою яких вірус маніпулює клітинами-господарями упродовж латентного періоду. Дослідження показали, що miRNA EBV спроможні ослабити імунний контроль за інфікованими клітинами-господарями, пригнічуючи важливі гени, використовуючи JAK/STAT-шлях. Специфічна miRNA EBV також пов'язана з поганим прогнозом хвороби в пацієнтів. Недавні дослідження осіб із раковими захворюваннями показало, що наявність будь-якої miRNA-EBV корелює з поганим виживанням на початкових стадіях 16 злоякісних пухлин [235, 291]

Насамперед miRNA EBV використовуються вірусом для контролю власної генної експресії. Таким чином, вірус може регулювати перехід латентної або латентно/літичної фази й обмежувати презентацію антигенів імунній системі господаря. Латентна інфекція EBV також регулює експресію великої кількості клітинних miRNA, до того ж EBV-кодовані miRNA надлишково експресуються в латентно інфікованих клітинах і виконують важливу функцію при розвитку вірусної інфекції в організмі [351]. Оскільки EBV експресує високий рівень miRNA упродовж усіх етапів його життєдіяльності, то це дає змогу цим miRNA залучатися у взаємодію між EBV та імунною системою господаря. При цьому EBV miRNA дозволяє інфікованим клітинам уникати імунного розпізнавання. Окрім цього, EBV miRNA безпосередньо пригнічує протитивірусний імунітет господаря, втручаючись в антигенну презентацію та активацію імунних клітин [420]. Ці miRNA можуть сприяти патогенетичному впливу EBV через націлення мРНК і мРНК господаря та втручання у важливі клітинні механізми, такі як імунний нагляд, клітинну проліферацію, метаболізм та апоптоз [351]. Націлюючись як на клітинні, так і на власні компоненти, miRNA EBV можуть забезпечити вірус додатковими засобами для ухилення від впливу

імунної системи. Інтерферон-регуляторні фактори (IRF), які є важливими гравцями у вродженій імунній відповіді, а особливо IRF7 та IRF5, що індукуються ІФН I типу, можуть негативно регулювати експресію BART miRNA. Таким чином, орієнтуючись на ці шляхи, BART miRNA погіршують стан вродженого імунітету, а також гарантують експресію власних та деяких латентних протеїнів. EBV miRNA має глобальний вплив на клітинну експресію miRNA на В-лімфоцитах та епітеліальних клітинах. У хворих на РА була задокументована аномальна експресія miR-RNAs, в основному на Th17, що сприяло продукуванню прозапальних цитокінів та активації В-клітин. [253].

Виявлена кореляція між експресією miR-146a та активністю захворювання у хворих на РА. В останнє десятиліття використання нових біологічних препаратів для лікування РА призвело до встановлення механізмів генерації запальних реакцій, які разом із мікроРНК, регулюють їх експресію та можуть бути використані як біомаркери. Однак, перш ніж мікроРНК можна буде використовувати як біомаркери при РА, необхідно розібратися в суперечливій інформації щодо моделей її експресії [274, 309]. Крім того, зростає цікавість дізнатися, чи можуть за рівнем циркулюючих мікроРНК відрізнити ранні стадії РА, оскільки це можна використовувати для ранньої діагностики та як предиктора результату захворювання. У цьому сенсі було повідомлено про зниження рівня miR-223 та miR-16 у сироватках пацієнтів із раннім ревматоїдним артритом порівнюючи з тими хворими, у яких діагноз РА встановлений давно [237].

1.2 Імунопатологічні синдроми

Аутоімунну природу можуть мати не тільки хвороби, але й і синдроми. Розглянемо основні із них, які супроводжують САХ.

1.2.1 Синдроми активованих герпесвірусних інфекцій та хламідійної інфекції у хворих на системні аутоімунні хвороби

В останні десятиріччя вивчення ролі інфекційних (вірусно-бактерійних асоціацій) і генетичних чинників у розвитку системних аутоімунних хвороб зберігає свою актуальність. На думку деяких авторів, можливість ініціювання артриту інфекційним агентом не виключається, особливо в генетично схильного пацієнта. Віруси спроможні змінювати генетичну інформацію інфікованого організму, включно з нуклеотидами генетичного коду господаря. Під впливом вірусів може порушуватися вроджена толерантність до власних антигенів із розвитком аутоімунної патології. Зв'язок між вірусами й аутоімунними хворобами підтверджується наявністю в пацієнтів високих титрів антитіл до РНК і ДНК-вірусів, субвірусних частинок і антигенів, перехресних антигенів між вірусами і тканинами людини, самих вірусів і вірусних антигенів у тканинах і периферійних клітинах крові [393].

Віруси, що циркулюють у природі, змінюються унаслідок мутацій, що призводить до появи нових вірусів із модифікованим геномом. Вони спроможні змінювати генетичну інформацію інфікованого організму завдяки включенню своїх нуклеотидів у генетичний код господаря, що призводить до виникнення хвороб зовсім іншого характеру [9, 169]. Захист від вірусної інфекції на ранніх стадіях інфікування здійснюється чинниками вродженого імунітету: інтерфероном, природними кілерними клітинами, макрофагами, а також чинником адаптивного імунітету. Антитіла разом із системою комплементу можуть обмежити поширення вірусу й запобігти зараженню. Т-клітини забезпечують клітинний імунітет по-різному: цитотоксичні Т-лімфоцити (CD8) вражають інфіковані клітини; Т-клітини хелпери (CD4) діють як клітини-ефектори [147].

Встановлено кілька механізмів зриву вродженої толерантності до власних антигенів при аутоімунних захворюваннях на тлі вірусної інфекції. Згідно з гіпотезою молекулярної мімікрії, інфекційний агент має антигенні детермінанти, подібні за структурою на компоненти тканин організму.

Другим механізмом при старті аутоімунних реакцій є неадекватна експресія молекул головного комплексу гістосумісності І класу на інфікованих клітинах. Наступним можливим механізмом є запуск вірусами локальних запальних процесів в уражених органах, що призводить до збільшення продукції гамма-інтерферонів, які стимулюють експресію молекул основного комплексу гістосумісності. При пошкодженні тканини вивільняються тканиноспецифічні власні антигени, які можуть викликати активацію різних клонів лімфоцитів, специфічних для інших епітопів даного білка або тканини. Це призводить до поширення імунної відповіді з епітопів вірусу на епітопи власних тканин і запуску аутоімунної реакції, яка продовжується навіть після елімінації вірусу. Є також механізми поліклональної активації лімфоцитів. Віруси виробляють білки, які прикріплюються до рецепторів антигенпрезентуючих клітин і молекул головного комплексу гістосумісності, викликаючи поліклональну активацію Т-лімфоцитів, проліферацію клонів В-лімфоцитів, які синтезують IgM без участі Т-хелперів, викликаючи також аутоімунну відповідь. Так, при інфекції, викликаній ВЕБ-вірусом, синтезуються аутоантитіла проти різних антигенів, у тому числі проти Т- і В-лімфоцитів, антиядерні антитіла й ревматоїдний фактор. Віруси, що містяться в антигенпрезентуючих клітинах, можуть формувати костимулючі сигнали для аутореактивних лімфоцитів, провокуючи їх проліферацію та активацію з порушенням механізмів імунологічної толерантності [83, 137]. Залишається невирішеним питання рівня комунікації між інфекційними та генетичними чинниками розвитку та перебігу САХ. На думку деяких авторів, можливість ініціювання інфекційного агента САХ не виключається, особливо в генетично схильного пацієнта [178, 228, 257].

Герпесвіруси широко поширені в популяції людини. Висока мутаційна активність вірусного геному сприяє уникненню імунологічного контролю з боку вірусу, індукуючи латентні, гострі та хронічні форми інфекції [83, 137, 214]. Упродовж останніх років важливість герпесвірусної інфекції зросла через її поширеність і збільшення кількості хворих на вторинний/набутий

імунодефіцит. Віруси герпесу, а також антитіла, що нейтралізують віруси, зберігаються в організмі все життя, але вони не мають протективної дії й не запобігають рецидивам.

Герпесвіруси 1 і 2 типів належать до підсімейства *Alphaherpesvirinae*. Геном вірусу простого герпесу може інтегруватися з генами інших вірусів, змушуючи їх активуватися. При цьому латентний вірус активується на тлі вірусної або бактерійної інфекції. Серопозитивність до вірусів ВПГ^{1/2} (виявлення специфічних антитіл класів IgG та IgM) спостерігається у 50–90% дорослого населення [373, 421]. Особливість ВПГ полягає в тому, що імунна система реагує тільки на вільні вірусні частинки, а не на латентні, розташовані в нервових клітинах ганглії периферичної нервової системи і фагоцитів. Первинне ВПГ-2-інфікування сприяє продукції інтерферону типу I (ІФН), що опосередковує активацію (TLR) з формуванням антивірусного імунного захисту через активацію кількох типів клітин, включно з природніми кілерними клітинами та плазматичними дендритними клітинами. Останнім часом численні дослідження довели домінуючу роль при цьому IFN- γ , однак залишається незрозумілим, чи регуляторні Treg беруть участь у кліренсі вірусів [6, 266, 292, 337]. У рідкісних випадках ВПГ-1 може мігрувати в центральну нервову систему (ЦНС) і викликати герпетичний енцефаліт. [334]. Маркери гострої інфекції HSV 1 були виявлені в пацієнтів з солідними пухлинами, лімфомами, хронічним лейкозом, мієломою [338]. Особливу увагу слід приділити пацієнтам похилого віку з позагоспітальною пневмонією, які можуть мати змішану інфекцію, включно з HSV 1. HSV 2 сприяє розвитку раку шийки матки [287]. Вірус вітряної віспи (ВГЛ-3) є ДНК вірусом, відноситься до підтипу альфа-герпесвірусів і викликає вітрянку в дітей, а в дорослих – оперізуючий лишай. У пацієнтів із САХ (ревматоїдний артрит, системна склеродермія), особливо в тих, хто отримує імуносупресивну терапію, збільшується ризик захворювання або реінфекції [416, 430].

Вірус Епіштейна-Барр (EBV, HHV-4) – ДНК-місткий герпесвірус субсімейства *Hammarherpesvirinae* роду *Lymphocryptovirus*. Цей вірус руйнує не тільки В-лімфоцити, а й Т-лімфоцити, моноцити та інші імунокомпетентні клітини, епітеліальні клітини ШКК, труби слинних залоз, тимус тощо. В осіб із тяжким імунодефіцитом можуть розвинутися генералізовані форми ВЕБ-інфекції з пошкодженням центральної та периферійної нервової системи (менінгіт, енцефаліт, мозочкова атаксія, полірадикулоневрит), а також ураження внутрішніх органів (міокардит, гломерулонефрит, лімфоцитарна інтерстиціальна пневмонія тощо). Доведено етіологічну роль ВЕБ у виникненні багатьох захворювань: лімфому Ходжкіна, карциноми носоглотки, Т-клітинних лімфом, карциноми шлунку тощо [215, 228, 336, 360]. У пацієнтів з ослабленим імунітетом спостерігається збільшення кількості випадків ВЕБ-асоційованої лімфому та реактивації ВЕБ-інфекції. Роль інгібіторів TNF- α при лімфопроліферативних захворюваннях, пов'язаних із ВЕБ, поки що не зрозуміла [154, 177, 254]. Вважається, що при лікуванні пацієнтів інгібіторами TNF- α профілактика вірусної інфекції не потрібна.

Вірус герпесу людини 6 типу (ВГЛ-6) є ДНК-вірусом підсімейства *Betaherpesvirinae*. ВГЛ-6 володіє тропізмом до CD4-Т-лімфоцитів, але може також впливати на інші Т-клітини. Він викликає апоптоз CD4 і CD8 лімфоцитів, NK клітин, впливає на експресію рецепторів до ІЛ-1, TNF- α на периферичних мононуклеарах. Спектр захворювань, пов'язаних із ВГЛ-6, досить широкий. У маленьких дітей ВГЛ-6 викликає раптову екзантему, у дорослих – синдром хронічної втоми та ураження нервової системи, у т. ч. розсіяний склероз. Високі антитіла до ВГЛ-6 виявляю в пацієнтів із саркоїдозом, гемообластозами, хворобою Крона, СЧВ, ССД та ін. Доведена роль ВГЛ-6, а також ВГЛ-7 і ВГЛ-8 у розвитку лімфопроліферативних захворювань у пацієнтів з аутоіммунними хворобами, особливо в тих хворих, які потребують імуносупресивну терапію [160, 230]

У літературі є докази того, що герпесвірусні інфекції у хворих на САХ не тільки погіршують їх перебіг, а й можуть брати участь у реалізації патогенетичних імунотоксичних процесів [9, 18, 179]. У пацієнтів із САХ діапазон клінічних проявів герпесвірусної інфекції може дуже бути різноманітним: це залежить від локалізації патологічного процесу, його поширеності, стану імунної системи пацієнта й типу вірусу. Згідно з літературними даними, для хворих на САХ характерно два варіанти зараження вірусами: на початку хвороби й через кілька місяців/років від її дебюту. У всіх випадках як носійства, так і при гострій герпесвірусній інфекції чи загостренні хронічної персистуючої, САХ виникає у вигляді більш важких клінічних форм, а вірусно-бактерійна інфекція в пацієнтів є несприятливою ознакою, що свідчить про більш тяжкий перебіг захворювання з можливістю незворотніх процесів з ураженням суглобів, розвитком вісцеральних уражень і васкуліту [76]. Крім того, застосування імуносупресивної терапії, а в останні десятиліття генно-інженерних біологічних препаратів, орієнтованих на домінуючі патогенетичні зв'язки запального процесу (TNF- α , ІЛ-1, ІЛ-6, тощо), сприяють не тільки пригніченню аутоімунних реакцій, а і створюють умови для реактивації латентних вірусних інфекцій [221, 353]. Тому питання ролі герпесвірусної інфекції як причинного агенту, що ускладнює дефект імунорегуляторних систем і викликає розвиток імунних розладів, що лежать в основі САХ, є актуальним.

Проведені дослідження щодо вивчення герпесвірусів як причинного чинника в дітей із ЮРА [76]. Були проаналізовані хворі щодо структури позитивних маркерів активної герпесвірусної інфекції (ГВІ). Дослідженнями було показано, що герпесвірусна інфекція виявлялася у 53% хворих, в основному за рахунок ВПЛ 1 типу. Моноінфекція (позитивний маркер активного ГВІ до одного вірусу герпесу) діагностувався у 47% пацієнтів, мікст-інфекція (позитивні маркери двох і більше активних ГВІ) – у 53% хворих. При аналізі структури позитивних маркерів ГВІ, достовірно показали

позитивні маркери активної ВПГ-інфекції 1 типу у 30% хворих. Позитивні маркери активної ВГЛ-6 та ВЕБ-інфекції – у 27,5% та 31,4% відповідно. У жодного пацієнта з ЮРА не виявлено позитивних маркерів активної ЦМВ-інфекції, що узгоджується з даними закордонної літератури. Пацієнти із системною формою ЮРА отримували агресивну імуносупресивну терапію, що підвищувала ризик активації латентних і супутніх інфекцій, включно з ГВІ [289].

Згідно з ретроспективним аналізом, проведеним у США, у пацієнтів із РА частіше розвивається герпес зостер, ніж в інших осіб, особливо серед тих, хто тривало хворіє й має високий рівень РФ [403]. Вакцинація проти герпесу зостера зменшує ризик інфікування пацієнтів із САХ, які отримують імуносупресивну терапію, та розвиток важких ускладнень (пневмонія, гепатит, менінгоенцефаліт) [207].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, понад 20% населення сьогодні можуть бути носіями хламідіозу. При цьому найбільш частіше *хламідіоз* трапляється в пацієнтів 18–30 років [86, 96]. Хламідії не входять до складу нормальної мікрофлори, тому їх виявлення свідчить про наявність інфекційного процесу навіть на тлі відсутності клінічних симптомів захворювання. Хламідії – облігатні внутрішньоклітинні паразити з особливим циклом розвитку, що включає дві різні за морфологією та біологічними властивостями форми існування мікроорганізму, які мають назви «елементарне» й «ретикулярне» тільця [63].

Урогенітальний хламідіоз у всьому світі вражає майже 90 мільйонів людей на рік. За останнє десятиліття захворюваність хламідіозом в Україні зросла майже у 2,5 рази. Тривала персистенція хламідій в організмі сприяє переходу захворювання переважно в субклінічні форми. Встановлено, що у 90% людей, інфікованих *Chlamydia*, клінічні симптоми інфекції незначно виражені або відсутні. Це пов'язано з тим, що при хронічному хламідіозі захисні тригерні переключення імунної системи людини неефективні. [16, 156]. Встановлено, що при активному хламідіозі у 90% хворих зазначають Т-

клітинний імунодефіцит, порушення функціонування фагоцитарної ланки. Ключову роль у взаємодії хламідій з імунною системою людини відіграє синтез ІНФ- γ . На сьогодні встановлено, що високі рівні ІНФ- γ можуть повністю припиняти ріст хламідій, сприяти лізису інфікованих клітин. Низькі рівні ІНФ- γ індукують розвиток морфологічно аномальних внутрішньоклітинних форм, що призводить до персистенції збудника. Крім того, персистенції хламідійної інфекції сприяють: слабка відповідь гуморальної ланки імунітету (зниження комплементарної активності й рівня компонентів комплементу C1, C4, C5, активності хемотаксису нейтрофілів, зниження рівня IgA і IgM, повільне підвищення титру специфічних IgG-антитіл, що не дають змогу повністю блокувати поширення збудників у лімфоїдній тканині); зниження відносного вмісту В-лімфоцитів; пригнічення функціональної активності Т-хелперів зі збільшенням числа Т-супресорів, що призводить до тривалого перебігу інфекційного процесу з періодичними загостреннями; порушення перетравлювальної функції нейтрофілів; значне підвищення відносного вмісту популяції природних кілерів; недостатня функціональна активність системи опсонінів [15, 143]. Ключовою ланкою в розпізнаванні збудника хламідіозу є рецептори вродженого імунітету TLR-подібні рецептори, які формують основу мембранних комплексів і експресуються на всіх клітинах, беручи участь у формуванні колонізації стійкості слизових оболонок. Високий рівень експресії TLR-2, TLR-4, висока концентрація ІЛ8 на слизових уrogenітального каналу у хворих на гострий хламідіоз розцінюється як компенсаторна реакція організму, спрямована на локалізацію збудника у вогнищі запалення [80, 96, 122].

Проведеними дослідженнями Бабич С. М. (2017 р.) встановлено, що внутрішньоклітинні інфекції, викликані *S. pneumoniae* і *S. trachomatis*, мають чималий вплив на продукцію аутоантитіл і формування аутоімунних процесів [8]. Було встановлено, що ці інфекції більшою мірою сприяють утворенню аутоантитіл до нативної й денатурованої ДНК і меншою мірою – до гормонів щитоподібної залози. Аутоантитіла cHSP60 порівнюючи з

іншими аутоантитілами найбільш виявлені в групі пацієнтів із підозрою на аутоімунний процес, і найменш виявляються в групах пацієнтів із хронічними респіраторними захворюваннями (фарінгіт, трахеїт) і бронхопупуляція. Треба зазначити, що найвищий рівень аутоантитіл cHSP60 виявлений у групі пацієнтів із *C. trachomatis*-інфекцією, попри те, що на момент обстеження концентрація специфічних IgG і IgM була низькою, що може вказувати на давнє інфікування [8, 20].

1.2.2 Гіперімунокомплексний синдром

Окреме місце серед імунопатологічних станів займають захворювання, основною ланкою патогенезу яких є гіперпродукція імунних комплексів (ІК), спроможних виявити пошкоджувальну дію на тканини організму. На сьогодні встановлено, що низку аутоімуноагресивних, алергічних, запальних та онкологічних захворювань супроводжує стійкий гіперімунокомплексний синдром. У патогенезі цих захворювань провідну роль відіграють імунні комплекси (ІК), які утворюються при безпосередньому з'єднанні антигенів (АГ), як екзогенних так і ендогенних, з антитілами (АТ), тому їх відносять до імунокомплексних. У сучасній імунології велику увагу приділяють проблемі вивчення циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), що є одними з потенціальних чинників імунного ураження органів та тканин організму. Утворення ЦІК – один із механізмів нормальної імунної відповіді, спрямованої на підтримку внутрішнього гомеостазу організму. При еквімолярних співвідношеннях у плазмі АГ і АТ вони преципітуються та елімінуються з кровоплину фагоцитами. Але при певних умовах вони можуть нагромаджуватись у крові і тканинах, що є однією із причин розвитку поліорганної патології [428].

На прояв патогенних властивостей ЦІК впливає сукупність їх фізико-хімічних параметрів, до яких, насамперед, належать розміри, склад, концентрація, спроможність фіксувати комплемент, а також розчинність. Залежно від молекулярного складу формуються низькомолекулярні,

середньомолекулярні та високомолекулярні ЦІК. Найбільший патогенний потенціал мають ІК середніх розмірів, які утворюються при незначному надлишку антигену, характеризуються високою комплементзв'язуючою спроможністю, не фагоцитуються, повільно елімінуються, можуть проходити через судинну стінку і відкладатися в тканинах, спричинюючи запалення. Швидкість кліренсу ІК залежить від класу імуноглобулінів. IgG-комплекси зв'язуються з еритроцитами і видаляються із крові поступово, відкладаються найчастіше в розгалуженнях судин, синовіальній оболонці суглобів. Водночас IgM- та IgA-комплекси погано зв'язуються з еритроцитами, але зникають із крові швидше. Вони, в основному, відкладаються в нирках, легенях і мозку [196].

На формування патогенних ЦІК та їх відкладення в судинах може впливати зміна властивостей структур самих судин, циркулюючих білків, нуклеотидів, секвестральні механізми, пошкодження імунологічної толерантності. Вважається, що гіперімунокомплексемія може зумовити розвиток аутоімуноагресивних процесів або бути їх наслідком [209]. У якості АГ при цьому можуть виступати модифіковані, інтегровані, секвестральні, комплексні аутоантигени, які входять до складу ЦІК, або є фіксованими на клітинах. Найчастіше аутоантигеном виступають структурні компоненти судинної стінки.

Однією з причин персистенції ІК можуть бути дефекти фагоцитів, клітинні й гуморальні чинники, взоактивні аміни, які виділяються тромбоцитами, базофілами й тучними клітинами, які спричиняють ретракцію клітин ендотелію, збільшуючи проникливість судин й відкладання ІК на їх стінках [318].

В імунокомплексних та імунорегуляторних процесах бере участь система HLA. Наявність різних систем АГ-АТ при імунокомплексних захворюваннях, їх утворення, циркуляція, фіксація та кліренс визначаються великою мірою генетичним контролем [414].

Гіперпродуктивність ЦІК, у хворих на СЧВ і СВ пов'язані з надмірною реактивністю В-клітин. У цих хворих спостерігається зниження рівня CR1, рівень якого відповідає ступеню активності захворювання. Деякі дослідники вважають, що вказані порушення належать до генетично детермінованих, хоча інші повідомлення заперечують такий зв'язок. У таких пацієнтів нижчі рівні CH50, C1q, C4 і C3. Низка досліджень показали, що вказані показники часто збільшуються в разі клінічного покращення і зменшуються, коли перебіг хвороби погіршується. Пацієнти з активним СЧВ зазвичай мають підвищений катаболізм і підвищений синтез C3, C4. [67].

ЦІК-залежна активація киснево-залежного метаболізму нейтрофілів і підвищення вмісту в крові вторинних продуктів перекисного окислення ліпідів належать до однієї з причин, які можуть викликати апоптоз, а вільні радикали, утворені активованими нейтрофілами, також можуть посилити процеси апоптозу за рахунок глікозювання білків при САХ [120]. Не виключено, що фіксація продуктів розщеплення C3b-компонента на ендотеліальних клітинах викликає адгезію нейтрофілів (подібно до опсонації бактерійних клітин). Дослідженнями було показано, що активація киснево-залежного метаболізму нейтрофілів була більш вираженою в разі стимуляції через рецептор до C3b-компонента комплексу (C3R). [132].

У клінічній практиці низка інфекційних, запальних, онкологічних та системних захворювань супроводжується гіперімунокомплексемією, що є підґрунтям для розвитку імунодефіцитних та аутоімуних синдромів. Патогенетичні механізми розвитку цих захворювань, крім ушкодження судин та внутрішніх органів, також супроводжуються продукцією структурно-неповноцінних антитіл, пригніченням функцій системи фагоцитів та зниженою активністю лімфоцитів, що дезорієнтовані імунними комплексами [413, 414].

Високий рівень ЦІК, особливо тих, що містять IgG, стимулює супресорну активність Т-клітин [413]. Унаслідок відкладання ІК у стінках судин виникають місцеві осередки хронічного запалення, які нерідко

переходять у генералізований запальний процес [239]. Припускають, що в патогенезі САХ має значення перевага Th2-імунної відповіді, коли знижується синтез IL-2, IFN- γ , зростає рівень IL-4, IL-6, IL-10, які стимулюють синтез антитіл [64].

Встановлено, що запальні процеси та гіперімунокомплексні захворювання залежать від рівня оксиду азоту (NO) та активних форм кисню. Доведено, що NO залучений до формування васкуліту. Одним із чинників пошкодження ендотелію судин за умов хронічної персистенції ЦІК є розвиток внутрішньоклітинного оксидативного стресу, індукторами якого можуть бути як активні форми кисню, так і активні форми азоту. Однак, механізми, які призводять до депонування ЦІК, ще до кінця не з'ясовані [190, 402].

Отже, підвищений вміст ЦІК відіграє провідну роль у формуванні гіперімунокомплексного синдрому, який спостерігається при багатьох захворюваннях, зокрема аутоімунних. Збільшення ЦІК може свідчити про вираженість патологічного процесу, а зменшення активності системи комплементу, гальмування моноцитарно-макрофагальної системи, підвищення проникливості судин та зниження функціональної активності місцевих захисних чинників – основні причини, які призводять до відкладання ІК у тканинах. До чинників, які визначають накопичення ІК у тканинах та їх патогенетичну роль, відносять їх розмір, співвідношення антигену до антиліла та функціональну активність імунокомпетентних клітин. Причини патогенності ІК та їх вплив на організм вивчаються багатьма дослідниками, проте ця проблема ще до кінця не вирішена.

1.2.3 Кріоглобулінемічний синдром

Кріоглобулінемічний синдром характеризується наявністю в сироватці крові патологічних білків – кріоглобулінів, які об'єднані в гетерогенну групу термолабільних імуноглобулінів, що спроможні до аномальної преципітації з утворенням нерозчинних комплексів

(кріопреципітатів) або гелю за температури нижче 37°C, і розчиняються при нагріванні. Якщо концентрація кріоглобулінів у сироватці крові менш ніж 0,8 мг/л, що спостерігається у 40% населення, вони не кріопреципітують і не викликають патологічних змін у тканинах і органах – кріоглобулінемія (або неповний кріоглобулінемічний синдром) перебігає безсимптомно. Умови, за яких здійснюється кріопреципітація, залежить від типу білка. До інших нерозчинних на холоді сироваткових компонентів, які відрізняються від кріоглобулінів біохімічними властивостями та механізмом формування кріопреципітату, належать кріофібриноген, гепарин преципітуючий білок, комплекси С-реактивного білка та альбуміну тощо. Зазвичай, кріоглобулінемія розвивається в осіб старших 40 років, при цьому в 1,5 рази частіше в жінок, ніж у чоловіків та зустрічається при різній соматичній патології. Може розвиватися при захворюваннях аутоімунного, лімфопроліферативного, інфекційного генезу. Виявлено клінічні асоціації кріоглобулінемії у хворих на СЧВ, ревматоїдний артрит, дерматоміозит, склеродермію, хворобу Шегрена, цироз печінки, саркоїдоз. Особливо часто причиною розвитку кріоглобулінемії стають інфекційні захворювання: герпес, інфекційний мононуклеоз, гепатити, цитомегаловірус, ВІЛ. Іноді спровокувати кріоглобулінемічний синдром можуть грибкові та паразитарні інфекції, сифіліс, інфекційний ендокардит, вісцеральні абсцеси [383].

Також доведена генетична схильність до розвитку кріоглобулінемії в осіб зі змінами локусів HLA-DR3, DR6, DR7 і DR15. Збільшують ризик розвитку захворювання такі чинники, як літній вік, переохолодження, різка дегідратація, гормональні порушення. Клінічні прояви кріоглобулінемії відрізняються значним поліморфізмом. Водночас, найбільш типовими клінічними маркерами захворювання вважаються геморагічний висип, артралгії, периферична полінейропатія, синдром Рейно, гломерулонефрит тощо. Ураження шкіри характерне для всіх типів кріоглобулінемії. Здебільшого розвивається геморагічна висипка (пурпура), яка свідчить про васкуліт венул. У деяких випадках можливий розвиток неерозивного

артриту, міозиту. Ураження нервової системи проходить у вигляді дистальної сенсорної полінейропатії. Ураження нирок може включати протеїнурію, мікрогематурію, нефротичний синдром, гломерулонефрит або ниркову недостатність [299].

За етіологією розрізняють первинну (есенціальну) і вторинну кріоглобулінемію. Залежно від переважаючого виду кріоглобулінів виділяють кріоглобулінемію I, II і III типу. Кріоглобулінемія I типу (5–25% усіх випадків) є моноклональною; II (40–60% усіх випадків) і III (40–50% усіх випадків) типи належать до змішаних форм патології, зважаючи на присутність кількох видів імуноглобулінів. Проста моноклональна кріоглобулінемія (тип I) включає моноклональні імуноглобуліни (парапротеїни) одного класу – частіше IgM, рідше IgG₂, IgG₃, IgA або легкі ланцюги імуноглобулінів, які не мають властивостей ревматоїдного фактора; переважно асоціюється з лімфопроліферативними захворюваннями та протікає з ознаками мембранозно-проліферативного гломерулонефриту [352, 362].

Змішана моноклональна кріоглобулінемія (тип II) характеризується присутністю в крові комплексу імуноглобулінів, що містять моноклональний компонент із наявністю активності ревматоїдного фактора (переважно IgM, рідше IgG і IgA) та антитіл, характерних для поліклональних IgG. Майже виключно цей тип кріоглобулінемії спостерігають при HCV-інфекції, хоча є відомості, що вона супроводжує аутоімунні хвороби, рідше – деякі хвороби шкіри [205].

Змішана поліклональна кріоглобулінемія (тип III) асоційована з одним або кількома типами поліклональних IgG усіх видів і іноді з неімуноглобуліновими субстанціями (C3-компонентом комплементу, ліпопротеїнами, фібронектином, вірусними антигенами тощо). Для цього типу кріоглобулінемії характерна наявність ревматоїдного фактора, але на відміну від II-го типу він має поліклональну природу. Кріоглобулінемія III-го типу асоційована з великою кількістю вірусних і бактерійних інфекцій,

аутоімунними захворюваннями, хворобами печінки та нирок. Змішані кріоглобулінемії зазвичай виявляють при аутоімунних хворобах: СЧВ, РА, склеродермії, системних васкулітах тощо [435]. Їх етіологія дотепер не встановлена. Однак домінує думка про генетичну схильність до розвитку цієї патології [405].

Патогенез кріоглобулінемічного синдрому, асоційованого з вірусною патологією, базується на взаємодії антигену з імунною системою. Кріоглобуліни можуть виступати своєрідним «містком» між вірусною інфекцією та аутоімунними процесами [405]. Існує думка, що циркулюючі кріоглобуліни безпосередньо пов'язані з гострою або хронічною формами вірусної інфекції. Припускають, що під дією вірусної інфекції першою пошкоджується макрофагальна система, потім відзначається зниження кліренсу антигенів та імуноглобулінів, що включає активацію В-клітин і гіперпродукцію специфічних антитіл. Дефекти системи макрофагів сприяють накопиченню кріоглобулінів у циркуляції. На сьогодні зібраний багатий матеріал щодо участі кріоглобулінів у регуляції імунної відповіді [299].

Синдром кріоглобулінемії частіше формується в осіб із хронічними вірусними інфекціями на тлі домінування Т-хелперів 2-го типу (Th2). У такому разі протівірусна відповідь не ефективна і сприяє персистенції інфекції. Тривала антигенна стимуляція імунної системи за умови підвищення синтезу Th2-залежних цитокінів (ІЛ-3, -4, -5 тощо) сприяє надмірній продукції імуноглобулінів. Антигенна мінливість збудника ініціює появу все нових варіантів антитіл. Реалізація цього процесу на органному рівні морфологічно проявляється розвитком васкуліту як центральних (частіше при кріоглобулінемії II-го типу), так і периферійних (при III-му типі) судин, який часто спостерігається при СЧВ і характеризується мембранопроліферативним гломерулонефритом із некротизуючим артерійтом судин середнього калібру, тромботичною мікроангіопатією, які пов'язують із кріоглобулінемічним гломерулонефритом [199, 389]. Кріоглобулінемічні васкуліти є наслідком васкулярних відкладень у судинах

малого й середнього калібру циркулюючих імунних комплексів, до складу яких входять кріоглобуліни та компоненти комплементу з можливим запуском гемореологічних та місцевих імунних чинників запалення [389].

Попри чималу кількість досліджень, присвячених кріоглобулінемічному синдрому, багато важливих аспектів проблеми залишаються недостатньо вивченими. Особливе місце серед них займає можливість появи у хворих віддалених ускладнень та несприятливих наслідків цієї патології.

1.2.4 Антифосфоліпідний синдром

Антифосфоліпідний синдром (синдром Х'юза). Антифосфоліпідний синдром (АФС) належить до групи набутих аутоімунних тромбофілій і проявляється симптомокомплексом, асоційованим із наявністю антифосфоліпідних антитіл (аФЛ) у крові, рецидивними артеріальними та/або венозними тромбозами різної локалізації, акушерською патологією, ураженням шкіри, тромбоцитопенією, неврологічними, серцево-судинними та гематологічними порушеннями [376].

Показано, що стимулюють утворення аФЛ екзогенні й ендогенні чинники (бактерійні та вірусні інфекції, паразитарні інвазії, системні захворювання сполучної тканини, лімфопроліферативні синдроми, злоякісні новоутворення, вживання лікарських препаратів, а також порушення ендотеліального гомеостазу. Останніми роками вивчається роль генетичного чинника в розвитку АФС. Є відомості про генетичну схильність до підвищеного синтезу аФЛ у осіб-носіїв антигенів HLA DR4, DR7, DRw53 і в родичів хворих на АФС [298; 303; 404].

Переважно випадки АФС описані в жінок молодого віку (20–40 років). У чоловіків АФС в основному поєднується із системним червоним вовчаком (СЧВ), причому виникає, здебільшого, у дебюті захворювання й характеризується високою частотою коронарного тромбозу. Високим є ризик розвитку патології ЦНС. Нерідко прояви захворювання розвиваються після

перенесеної інфекції [187, 325]. Вторинний АФС часто асоціюють із герпетичними та іншими інфекціями. Серологічними варіантами АФС є: серопозитивний АФС (виявляються антитіла до кардіоліпіну і/або вовчакового антикоагулянту) та серонегативний (клінічні ознаки синдрому присутні, однак у сироватці виявити антитіл до фосфоліпідів не вдається). В основі розвитку згаданих вище клінічних проявів АФС лежить розвиток аутоімунної реакції з утворенням аФЛ до фосфоліпідних детермінантів клітинних мембран, внаслідок чого виникає коагулопатія, яка, з одного боку, проявляється прокоагуляцією і, як наслідок, утворенням тромбозів, з іншого – ушкодженням тромбоцитів, еритроцитів, нейронів [206].

аФЛ – гетерогенна популяція аутоантитіл, які реагують з аніонними фосфоліпідами чи нейтральними фосфоліпідами і/або фосфоліпідзв'язувальними сироватковими білками. Вплив аФЛ на фосфоліпіди не прямий, а білково-опосередкований. У ролі білка-кофактора найчастіше виступає білок плазми аполіпопротеїн Н (β_2 -глікопротеїн-1), який є природним антикоагулятором та протромбін [365].

Показано, що клінічні прояви АФС розвиваються у 30–50% хворих із підвищеним вмістом антитіл до кардіоліпіну. аФЛ виявляють у 21% людей, які перенесли напад інфаркту міокарда, у 20–40% при ішемічному інсульті, у 5–15% жінок із мимовільними абортами, у третини пацієнтів зі СЧВ. У разі виявлення аФЛ при СЧВ ризик розвитку тромбозів збільшується до 60–70%, а за їх відсутності – знижується до 10–15%. Загалом, аФЛ мають спроможність впливати на більшість процесів, що становлять основу регуляції гемостазу, порушення яких призводить до гіперкоагуляції [276].

Патогенез виникнення АФС вивчений не досконало, проте виявлено декілька можливих механізмів, які можна звести до одного кінцевого результату – утворення тромбів на тлі пошкодження судин. Вважають, що основними механізмами тромбофілії є: гальмування активності антикоагулянтних білків; активація й ушкодження ендотелію; активація тромбоцитів; активація нейтрофілів і порушення кліренсу імунних

комплексів [305, 361]. Зміни, що призводять до гіперкоагуляції та рецидивуючого тромбозу при АФС, можуть впливати практично на будь-які органи або системи. Проте головним органом-мішенню при цьому синдромі є нирки – розвивається нефропатія, яка характеризується вазо-оклюзійними ураженнями малих кровоносних судин, реканалізуючими тромбами в артеріях та артеріолах, а також вогнищевою атрофією [246, 248].

Загалом, імунобіологічні механізми розвитку АФС вимагають подальшого вивчення та уточнення.

1.2.5 Реагіновий гіперIgE синдром

Підтримання антигенного гомеостазу належить до одного з основних завдань імунної системи. Синтез IgE – це Т-залежний процес. Основним інтерлейкіном (IL), який бере участь у переключенні плазматичних клітин із синтезу IgM на IgE, є IL-4, опосередкований Т-хелперами 2-го типу (Th2). Окрім цього, Th2 виробляють низку цитокінів: IL-3, -5, -10, -13, які сприяють продукції IgE. При цьому інтерферон- γ (INF- γ), який продукується Th1, пригнічує синтез IgE і сприяє синтезу IgG [194, 245]. Таким чином, розвиток алергічних реакцій відбувається через дисбаланс Th1 і Th2 в бік Th2 на тлі високої концентрації IL-4, -5, -10, -9, -13 [145, 168]. Включення IgE в захисну реакцію відбувається після подолання антигеном/алергеном бар'єрів шкіри і слизових, sIgA тощо. Ця ситуація може скластися за умови імунодефіцитних порушень та станів – дефіциту sIgA, зменшення фагоцитарної активності антигенпрезентувальних клітин, а також при надзвичайно великій дозі антигену/алергену [11].

Атопічні хвороби належать до групи мультифакторних захворювань, розвиток яких визначається впливом як генетичних чинників, так і чинників довкілля. Принципово важливо говорити, що успадковується не конкретне алергічне захворювання, а лише схильність до нього [110]. На етапі сенсibiliзації внаслідок розпізнавання алергену синтезуються специфічні IgE, які фіксуються на мембранах тучних клітин і базофільних гранулоцитів.

Останнім часом вони також виявлені на клітинах Лангерганса й еозинофілах. Серед хвороб, що супроводжуються підвищенням рівня загальних і специфічних IgE, є не лише алергічні хвороби (алергічний риніт, бронхіальна астма, atopічний дерматит, кропив'янка тощо), а й вірусні інфекції, аутоімунні хвороби тощо. Однак треба пам'ятати, що, за даними різних авторів, 15–30% пацієнтів з atopічними хворобами мають рівень IgE в межах вікової норми. Також у клінічній практиці часто трапляються випадки підвищеного рівня IgE, які пов'язують із медикаментозною алергією [145].

До захворювань, що також супроводжуються підвищеним рівнем IgE, належать селективний IgA-дефіцит, синдром Віскотта-Олдріджа, алкогольний цироз печінки, інфекційний моноклеоз, целиакія, ідіопатичний гемосидероз легень, медикаментозний інтерстиціальний нефрит, синдром Чарджа-Стросс, вузликовий поліартеріт, IgE-мієлома тощо [146].

Давно відомо, що гельмінтози супроводжуються розвитком алергії. Роль алергенів відіграють функціональні й соматичні антигени гельмінтів, на які більшою мірою виробляються антитіла класу IgE. Наприклад, при аскаридозі часто виявляють 15–20-кратне підвищення концентрації IgE [79]. Отже, значна поширеність патологічних порушень, що супроводжуються підвищенням рівня IgE, різноманітність клінічних форм, зокрема рідкісних, незначна компетентність і обізнаність медиків щодо клініко-лабораторних та імунологічних критеріїв діагностики алергічних хвороб вказують на актуальність проблеми виявлення і встановлення етіологічного чинника гіперIgE-синдрому. Обстеження, що були проведені Чопяк В. В. і співавт. (2016 р.) показали, що гіперIgE-синдром частіше виявлявся в осіб жіночої статі (61,2%) і пацієнтів молодого та середнього віку, в асоціації з алергічними хворобами (53,9%), меншою мірою – у пацієнтів із інфекційними хворобами (18,5%), аутоімунною патологією (6,9%), паразитарними хворобами, первинними імунодефіцитами, імунопроліферативними та іншими хворобами (до 5%). Автори стверджують,

що активізація низки внутрішньоклітинних вірусів може бути тригером розвитку алергічних порушень, зокрема герпесвіруси [145].

На відміну від перелічених atopічних хвороб, порівнюючи з рідкісними в клінічній практиці є природжені імунodefіцити (синдром Джоба, синдром Ді-Джоржі). Синдром Джоба – аутомно-домінантна форма генетичного захворювання, що зумовлена дефіцитом STAT3. [225, 294]. Це мультисистемне, аутомне захворювання, що характеризується повторними стафілококовими абсцесами шкіри і м'яких, пневмоніями з пневматоцеле (легеневі булли), високим рівнем IgE в сироватці крові ($\text{IgE} > 1000 \text{ МО/мл}$), еозинофілією, специфічними аномаліями сполучної тканини, скелета й зубної емалі, сверблячим дерматитом, грубими рисами обличчя, аномаліями розвитку зубів і кісткової системи, затримкою росту й гіперкератозом нігтів. [241, 332, 433]. У деяких пацієнтів спостерігається дефіцит Т-цитотоксичних лімфоцитів і NK-клітин; недостатність Т-хелперів 1-типу, що призводить до порушення синтезу IFN- γ . Деякі дослідники припускають, що основою патогенезу є алергічна реакція на золотистий *Staphylococcus*, дріжджові гриби і віруси герпесу. У таких випадках гістамін пригнічує нормальну імунну реакцію на ці мікроорганізми з розвитком гістамін-індукованої імунної відповіді. Однак, у багатьох випадках відсутні стафілококові аглютиніни, попри рецидивуючі стафілококові інфекції. Пригнічується Т-клітинна ланка імунітету (відсутність шкірних реакцій сповільненого типу на фітогемаглютинін, туберкулін, динітрохлорбензол, зменшується кількість Т-лімфоцитів), хемотаксис нейтрофілів і в низці випадків активність фагоцитозу. Характерна різна ступінь еозинофілії [79, 158]. У плазмі крові хворих збільшується концентрація гістаміну, у сироватці виявляється інгібітор, що гальмує *in vitro* реакцію лімфоцитів на фітогемаглютинін, конканвалін А. Нормалізація концентрації гістаміну не завжди призводить до відновлення функції нейтрофілів. Більш вірогідною причиною є дефіцит Т-цитотоксичних лімфоцитів, що викликає збільшення утворення загального і специфічного IgE [265, 281].

Сьогодні описують і іншу аутосомно-рецесивну форму, яку пов'язують із гомозиготними мутаціями в генах TYK2 або DOCK8, проте це потребує подальших досліджень [250].

Вивчення патогенезу гіперIgE-синдрому, який має мультисистемний характер, дасть змогу отримати більш ширші відомості про імунні та молекулярно-генетичні порушення, які спостерігаються при цій патології.

1.3 Базова терапія та терапія супроводу у хворих на системні аутоімунні хвороби

Лікування САХ, при яких уражаються різні органи і тканини, спрямоване на придушення агресивності імунної системи, яка вже не розрізняє «своє й чуже». Суть лікування полягає в застосуванні засобів базової (протизапальної та імуносупресивної) терапії, до числа яких відносять велику кількість різноманітних за хімічною структурою і фармакологічними властивостями лікарських препаратів.

Для зниження активності імунного запалення, що характерно для САХ, застосовують глюкокортикостероїди (ГКС), які особливо ефективні в пацієнтів зі зниженою продукцією ендогенних гормонів і підвищеним ризиком зриву імунної толерантності [10, 84]. Однак ці препарати мають низку недоліків, основний із яких полягає в тому, що глюкокортикостероїди не впливають на причину аутоімунної хвороби – імунний дефект. ГКС можуть виявитися корисними на початковому етапі лікування аутоімунних хвороб для пригнічення активного запального процесу, однак надалі необхідно визначення причинного агента і проведення етіотропної фармакотерапевтичної корекції [288].

Як імуносупресанти застосовують переважно дві групи цитостатичних препаратів: алкілюючі засоби та антиметаболіти [159], а також препарати імуноглобулінів [84]. Широкий спектр дії цих засобів дає змогу застосовувати їх при різних патогенетичних варіантах аутоагресії:

цитотоксичних, імунокомплексних і клітинних аутоімунних реакціях [150, 242, 427]. Застосовують також при потребі фракціоновані низькомолекулярні гепарини (наприклад, фраксипарин), що регулюють роботу клітинної (зниження продукції лімфокінактивованих кілерів) і гуморальної ланок (пригнічення фіксації ЦК до клітин крові та ендотелію), попереджують розвиток синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові. З метою індукції толерантності використовують пероральне введення аутоантигену [150]. Антигенспецифічну терапію, опосередковану через слизові оболонки, також називають негативною вакцинацією [159]. Нині механізм пероральної толерантності пов'язують із діяльністю дендритних клітин, регуляторних Т-лімфоцитів, природних кілерів, які у великій кількості містяться в лімфоїдній тканині, асоційованій зі слизовими оболонками. Як лікарські засоби базисного лікування аутоімунних захворювань застосовують препарати інтерферонів- β (ІФН- β), клінічний ефект яких пов'язаний із протизапальною та імуносупресивною активністю [84].

Сьогодні до сучасних базисних препаратів САЗ відносять також препарати імунобіологічної терапії, які вважаються найперспективнішими та застосовуються з метою гальмування аутоімунного або запального процесів. Основною їх перевагою, порівнюючи з усіма попередніми, є максимальна вибірковість впливу на імунну систему, що дає змогу усунути одну певну ланку в патогенетичному ланцюгу, суттєво не впливаючи на клітини інших органів і систем (на відміну від призначення класичних імуносупресантів) [106, 342, 385]. Аутотрансплантація стовбурових клітин – новітній і досить перспективний метод лікування САХ [171]. Генна терапія – метод лікування різних захворювань за допомогою введення генів у клітини пацієнтів для усунення генних дефектів або надання клітинам нових функцій [103, 244].

На сьогодні встановлено, що опортуністичні інфекції, до яких належать передусім герпесвіруси, асоційовані з низкою аутоімунних захворювань (класичні ревматичні хвороби, васкуліти, неспецифічний

виразковий коліт тощо) [131]. При недостатній ефективності базової терапії САХ за результатами серологічних та молекулярно-генетичних досліджень призначають противірусні препарати [211, 349, 412, 432]. Одним із таких допоміжних лікарських засобів при інфекційному ураженні слизових оболонок і шкіри, викликаному вірусом Herpes simplex, є препарат Інозин пронабекс (український аналог – Новірин, реєстраційне посвідчення № UA/12436/01/01 від 12.04.2017 р., який випускається Київським вітамінним заводом). Інший препарат, який застосовується при Епштейна-Барр вірусній інфекції – Гропринозин (реєстраційне посвідчення № UA/6286/01/01 від 14.07.2017 р., виробник: ТОВ Гедеон Ріхтер, Польща/Угорщина). Діюча речовина препаратів чинить пряму противірусну та імуномодулюючу дію. Пряма противірусна дія зумовлена з уповільненням синтезу вірусної і-РНК (порушення транскрипції та трансляції), що призводить до пригнічення реплікації РНК- та ДНК-геномних вірусів. Опосередкована дія цього препарату визначається потужною індукцією інтерфероноутворення. Імуномодулюючий ефект зумовлений впливом на Т-лімфоцити (активізація синтезу цитокінів) та підвищенням фагоцитарної активності макрофагів. При цьому нормалізується співвідношення між субпопуляціями Т-хелперів та Т-цитотоксичних препаратів (відновлюється імунорегуляторний індекс, посилюється продукція ІЛ-1, ІЛ-2, активність натуральних кілерів (NK-клітин), процесинг та презентація антигену, прискорюється утворення специфічних протигерпетичних антитіл, зменшуються клінічні прояви та частота рецидивів. Тривалість лікування визначають індивідуально, залежно від нозології, тяжкості процесу й частоти рецидивів та може тривати до 6 місяців [17, 62, 236, 275, 277].

Гепатопротектори – лікарські препарати (ЛП), які підвищують стійкість печінки до впливу патологічних чинників та відновлюють її функції при різних пошкодженнях; добре комбінуються з іншими ЛП; мають здатність інгібувати процеси вільнорадикальної деструкції гепатоцитів (антиоксидантна дія); стабілізуючи мембранні структури, зменшують явища

цитолізу (мембраностабілізувальна дія), посилюють процеси детоксикації внаслідок покращення функціонування монооксигеназних систем гепатоцитів та посилення процесів кон'югації; можуть зменшувати явища мезенхімального клітинного запалення за допомогою впливу на імунологічні та біосинтетичні процеси в тканинах печінки; нормалізують процеси тканинного дихання (переважно завдяки системи цитохромів) та окисного фосфорилування. Типовим представником гепатопротекторів є гепабене – комбінований препарат рослинного походження, що містить екстракт рутки лікарської та сухий екстракт плодів розторопші плямистої. Екстракт рутки лікарської містить алкалоїд фумарин, що має жовчогінну дію, нормалізує секрецію жовчі, знижує тонус сфінктера Одді. Екстракт плодів розторопші плямистої містить силімарин-біофлавоноїд, що включає ізомери силібінін, силідіанін і силікрістин. Силімарин має гепатопротекторну дію при гострих і хронічних інтоксикаціях, має мембраностабілізуючі властивості та сприяє відновленню клітин печінки [116, 118, 126].

Для корекції метаболічних порушень у терапії хворих із гіперімунокомплексним і гіпокомплементарним синдром застосовують Корвітин (реєстраційне посвідчення № UA/8914/01/01 від 26.04.2018 р.), міжнародна непатентована назва – Кверцетин. Діюча речовина – корвітин, який є комплексом кверцетину з полівінілпіролідом (повідом). Виробник: ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», м. Київ, Україна. Корвітин є капіляростабілізуючим засобом, належить до групи біофлавоноїдів, має широкий спектр фармакологічної дії: кардіотонічну, гіполіпідемічну, антиоксидантну, протизапальну, протимікробну, гіпоглікемічну. Препарат виявляє також антиоксидантні та імуномодулюючі властивості, знижує вироблення цитотоксичного супероксид аніону, нормалізує активацію субпопуляційного складу лімфоцитів і знижує рівень їх активації. Гальмуючи продукцію протизапальних цитокінів ІЛ-1b, ІЛ-8, дія препарату позитивно позначається на зменшенні об'єму некротизованого міокарда й посиленні репаративних процесів [310, 341, 395].

Для профілактики судинних тромбозів (артеріальних та / або венозних), які зумовлюють антифосфоліпідні антитіла, що виникають унаслідок аутоімунного процесу – антифосфоліпідного синдрому, рекомендується прийом Аспірину (реєстраційний номер UA/2992/01/01). Міжнародна непатентована та хімічна назви препарату: ацетилсаліцилова кислота, що належить до групи нестероїдних протизапальних лікарських засобів з анагетичними, жарознижувальними і протизапальними властивостями. Механізм її дії полягає в незворотній інактивації ферментів циклооксигенази, що відіграють важливу роль при синтезі простагландинів [84, 159].

Часто САХ, які останнім часом значно поширились, супроводжує еозинофільний синдром та синдром гіперімуноглобулінемії Е (гіперIgЕ синдром). Для цих захворювань характерна підвищена кількість еозинофілів. Лікувальна тактика спрямована на зменшення кількості еозинофілів. Проте іноді спостерігається резистентність, що супроводжується підвищенням рівня еозинофілів, вироблення яких стимулює гістамін, який вивільняється при різних патологічних процесах. Щоб уникнути небажані явища, які виникають під впливом гістаміну (спазм гладких м'язів, включно з м'язами бронхів; розширення капілярів і зниження АТ; застій крові в капілярах і збільшення проникності їх стінок, що викликає набряк навколишніх тканин і згущування крові), використовують блокатори гістаміну. Одним із таких препаратів є Левоцетиризин (реєстраційний номер UA/16127/01/01 від 04.07.2017 р.). Міжнародна непатентована назва – левоцетиризин. Виробник ТОВ Астрафарм, Україна. Діюча речовина – левоцетиризину дигідрохлорид. Левоцетиризин відноситься до групи антигістамінних препаратів III покоління. За хімічною будовою він є активним стабільним ізомером цетиризину, що належить до групи конкурентних антагоністів гістаміну. Фармакологічна дія зумовлена блокуванням H1-гістамінових рецепторів. Спорідненість із H1-гістаміновими рецепторами в левоцетиризину удвічі вища, ніж у цетиризину [79, 250]

Заснування фармакоекономіки як окремої науки в межах охорони здоров'я зумовлене: по-перше, загальною світовою диспропорцією між обмеженими фінансовими ресурсами держав та постійно зростаючими обсягами фінансування галузі охорони здоров'я; по-друге, значним збільшенням кількості ЛЗ на світовому фармацевтичному ринку та пошуками підходів, які б сприяли їх раціональному використанню та дозволили знизити і оптимізувати, перш за все, бюджетні витрати на охорону здоров'я, а також витрати страхових компаній та пацієнтів на основі аргументованого вибору. Об'єктом фармакоекономіки як самостійної прикладної науки є оцінка показника ефективності витрат (співвідношення витрат і ефективності медичних технологій) або вартості одиниці ефективності. Предметом фармакоекономіки є результати (наслідки) медичних технологій та фінансові витрати на їх використання [394].

Отже, завершуючи цей розділ, можна сказати, що системні аутоімунні захворювання залишаються однією з найскладніших проблемне лише імунології та й усієї медичної науки. Останнім часом досягнуто значних успіхів у терапії цієї патології. Але й надалі продовжуються активні розробки принципово нових методик її лікування.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

2.1 Клінічні особливості та загальна характеристика хворих на системні аутоімунні хвороби (системний червоний вовчак, системні васкуліти, ревматоїдний артрит та псоріатичну хворобу)

Пацієнти, які брали участь у дослідженні перебували на стаціонарному лікуванні в ревматологічному відділенні Львівської обласної клінічної лікарні та на амбулаторному диспансерному спостереженні в поліклініці Львівської обласної клінічної лікарні та в Регіональному центрі клінічної імунології та алергології на базі Львівського обласного клінічного діагностичного Центру, які є клінічними базами кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького упродовж 2012–2020 рр.

Дослідження проведено з дотриманням біоетичних норм відповідно до положень ВООЗ, Гельсінської декларації Генеральної асамблеї Всесвітньої медичної асоціації (1989), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977), Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983), діючих законів України, що засвідчив комітет з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

У дослідженні брали участь 380 хворих на системні аутоімунні хвороби сполучної тканини (САХ), які були поділені на групи залежно від нозологічних форм та клініко-імунологічних синдромів, що були сформовані на тлі основного захворювання. Пацієнти були обох статей віком від 18 до 75 років (середній вік – $38,1 \pm 9,9$ років, чоловіків – 107 (28,2%), жінок – 273 (72,8%). Як видно, більшість хворих становили жінки. Щодо вікового розподілу, то більша частина хворих знаходилася в молодій віковій категорії 25–44 роки (66,8%).

Усі 380 хворих на САХ з були поділені на наступні нозологічні форми: системний червоний вовчак (СЧВ) – 70 хворих, системні васкуліти (СВ) – 90 хворих, ревматоїдний артрит (РА) – 120 хворих, псоріатичну хворобу (ПХ)– 100 хворих, у яких були діагностовані такі імунopatологічні синдроми: 1) синдром активованих інфекцій (хламідійна й вірусна інфекції, викликані вірусами простого герпесу (HSV^{1/2}) та вірусом Епштейна-Барр (EBV); 2) гіперімуноткомплексний синдром; 3) кріоглобулінемічний синдром; 5) антифосфоліпідний синдром; 6) гіперIgE реакіновий синдром.

Верифікацію досліджуваних нами різних нозологій САХ здійснювали згідно критеріям діагностики міжнародних та національних Протоколів. Для підтвердження основного діагнозу та наявності супутньої патології, хворим проводилися клінічні, загальні лабораторні, імунотологічні, молекулярно-генетичні обстеження та інструментальні дослідження.

Діагноз *системного червоного вовчака* (СЧВ) виставляли згідно з критеріями американського коледжу ревматологів (ACR, 1997): еритеми-метелика, дискоїдний вовчак, фотосенсибілізація, виразки порожнини рота, артрит, серозити (плеврит, перикардит), ураження нирок, ураження нервової системи, гематологічні порушення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія) та імунотологічних порушення (anti-dsDNA, anti-Sm, АФА) та високих титрів антиядерних антитіл (ANA) і клінічного протоколу № 676 від 12.10.2006 р. «Надання медичної допомоги хворим зі СЧВ». Серед 70 хворих на СЧВ було: чоловіків 13 (18,6%), жінок 57 (81,4%), віком 18–71 років. Середній вік хворих становив $37,7 \pm 1,8$ років. Тривалість хвороби від 6 місяців до 35 років (в середньому $6,4 \pm 1,1$ рік). Із 70 хворих на СЧВ: 3 (4,3%) мали гострий перебіг; 15 (21,4%) підгострий, а 52 (74,3%) хворих – хронічний прогресуючий перебіг захворювання. Оцінка клінічної активності СЧВ за допомогою індексів SLEDAI та BILAG [189, 350]. Більша частина хворих мала індекс активності SLEDAI як помірний перебіг (6–11 балів) – 58,7% хворих та BILAG-2004: В – проміжний ступінь активності – 36 (51,4%) хворих. У 67 (95,7%) хворих визначали ANA, у 65 (92,9%) – АТ до

двоспиральної ДНК (anti-dsDNA), у 30 (42,9%) хворих – Sm-AT, у 29 (41,4%) – AT-RNP, в 11 (15,7%) – SS-A; у 39 (55,7%) – SS-B.

Діагноз *ревматоїдного артриту* (РА) встановлювали на основі критеріїв ACR/EULAR (2010) [161], наказу МОЗ України від 11.04.2014 р. №263. Його рентгенологічну стадію визначали за Steinbroker, функціональний клас (ФК) – згідно з переглянутими критеріями ACR 1991 р. [269], активність – за клінічними індексами DAS28-ШОЕ, CDAI, функціональну здатність – за індексом HAQ (україномовна версія, HAQ-DI Ukraine/Ukrainian, ID 2387), вплив захворювання на загальний стан пацієнта – за індексом RAID (Rheumatoid Arthritis Impact of Disease) [247].

У дослідженні брали участь лише особи з тривалістю захворювання ≥ 6 місяців, кількістю болючих (КБС) та набряклих (КНС) суглобів ≥ 3 , активністю захворювання за DAS28 $> 3,2$ бала. Серед обстежених хворих переважали жінки з помірною та високою активністю процесу (DAS28-ШОЕ $> 5,3$ відзначали в 66,1% осіб), II–III рентгенологічною стадією (78,9%), II–III ФК (94,9%), серопозитивним варіантом РА, зокрема в 79,1% осіб виявляли ревматоїдний фактор (РФ), у 82,5% – антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду (АЦЦП). Позасуглобові прояви РА відмічали у 31 (25,8%) хворих.

Діагноз *системних васкулітів* встановлювався на основі критеріїв діагностики Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду, згідно якої системні васкуліти входять до хвороб кістково-м'язової системи (клас XIII); анатомічної класифікації системних васкулітів (Chapel Hill Consensus Conference, 2012; Dermatologic Addendum, 2018; модифікованої класифікації васкулітів у дітей (EULAR/PReS, Ozen S. et al., 2006), даних лабораторного та інструментального дослідження.

До групи пацієнтів із *псоріатичною хворобою* були віднесені 100 хворих на псоріатичну хворобу: чоловіків – 11 (11,0%), жінок – 89 (89,0%). Вік хворих варіював від 19 до 72 років (середній вік – $42,2 \pm 13,3$, $P < 0,01$), тривалість захворювання – від шести місяців до 40 років із наступними

клінічними формами псоріатичної хвороби: дифузна – 39,1%, лімітована – 60,8%. Клінічне обстеження хворих включало характеристику шкірного синдрому, судинних проявів, ураження опорно-рухового апарату, патології внутрішніх органів. Важкість периферичних і вісцеральних змін оцінювалася за допомогою шкал, розроблених Т. А. Medsger і співавт [333]. З метою виявлення ступеня ураження шкіри використовувався модифікований метод шкірного рахунку [229]. Суглобові прояви хвороби реєструвалися за наявності клінічних та ультразвукових ознак артриту одного й більше суглобів і / або теносіновіта [286]. У більшості пацієнтів 63 хворих (63,0%) м'язова сила була достатньою, в 10 хворих (10,0%) спостерігалася незначна проксимальна м'язова слабкість, що відповідало одному балу, і в однієї пацієнтки (1,0%) з ознаками поліміозиту м'язова слабкість була оцінена, як виражена й дорівнювала 3-м балам [343]. Прояви серцевої недостатності оцінювалася згідно з класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) [329]. Ураження легень із розвитком пневмосклерозу зафіксовано у 28 (28,0%) пацієнтів.

Усі хворі додатково були поділені на групи відповідно до *імунopatологічних синдромів*, які були сформовані на тлі різних нозологічних форм САХ.

Верифікація діагнозу рецидивуючої HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції в стадії загострення здійснювалася на підставі даних анамнезу, клінічної картини рецидивуючої HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції, лабораторних критеріїв: ідентифікація ДНК HSV $\frac{1}{2}$ - в одному чи кількох біосередовищах (у крові, слині чи зішкрябі з місць уражень); виявлення антитіл IgM HSV $\frac{1}{2}$ та IgG HSV $\frac{1}{2}$ у сироватці крові. Пацієнти з присутністю антитіл IgM/IgG HSV $\frac{1}{2}$ та відсутністю ДНК HSV $\frac{1}{2}$ у трьох середовищах склали групу пацієнтів із персистуючою хронічною HSV $\frac{1}{2}$ -інфекцією в латентній фазі. Присутність антитіл IgM/IgG HSV $\frac{1}{2}$ та ДНК HSV $\frac{1}{2}$, принаймні в одному з трьох біосередовищ, визначалося як активна фаза хронічної персистенції HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції з певним рівнем рецидивування.

Усі хворі з HSV^{1/2}-інфекцією були поділені на дві основні групи: 1 група – 45 (11,8%) хворих із хронічною персистуючою HSV^{1/2}-інфекцією в активній фазі; 2 група – 335 (88,2%) хворих із хронічною персистуючою HSV^{1/2}-інфекцією в латентній фазі. Розподіл хворих з хронічною персистенцією HSV^{1/2}-інфекції в активній фазі був наступний: пацієнти з СЧВ HSV^{1/2}- (+), n =19 (27,2%); СВ HSV^{1/2}- (+), n =23 (25,6%); РА HSV^{1/2}- (+), n =28 (23,3%); псоріатична хвороба HSV^{1/2}- (+), n =31 (31,0%).

До наступної когорти хворих були віднесені 236 (61,2%) хворих на САХ із активною фазою хронічної персистенції EBV-інфекції та 144 (38,8%) пацієнтів з латентною фазою хронічної персистенції EBV-інфекції, серед яких було 89 (61,8%) жінок і 55 (38,2%) чоловіків, середній вік яких $39,8 \pm 12,7$ років. До підгрупи хворих із персистуючою активною фазою хронічної EBV інфекції увійшли пацієнти з наступними нозологіями: СЧВ EBV-ДНК (+), n=50 (71,4%); СВ EBV-ДНК (+), n=63 (70,0%); РА EBV-ДНК (+), n=19 (15,8%); ПХ EBV-ДНК (+), n=12 (12,0%).

Фазу хронічної EBV-інфекції (активну чи персистуючу) верифікували на основі клініко-лабораторних, серологічних та молекулярно-генетичних досліджень (ідентифікація специфічних IgM, IgG до різних антигенів EBV та виявлення ДНК вірусу). Усі пацієнти, у яких виявлені антитіла класу IgG EBNA чи IgG VCA на тлі відсутньої ДНК EBV у трьох середовищах були віднесені до групи хворих із персистуючою фазою хронічної EBV-інфекції. Пацієнти, у яких виявлені антитіла класу IgG (EBNA) і/або капсидні антитіла класу IgM/IgG (VCA) та ДНК вірусу як мінімум в одному з трьох середовищ – розцінювалися як хворі в активній фазі хронічної EBV-інфекції.

Розвиток гіперімунокомплексного синдрому оцінювали за рівнем ЦІК у сироватці крові з середньою концентрацією ЦІК $5,62 \pm 0,93$ г/л при нормі $3,52 \pm 0,48$ г/л. Хворі з гіперімунокомплексним синдромом сформували наступну досліджувану групу. Серед 258 (67,7%) хворих із гіперімунокомплексним синдромом було: 181 (70,2%) жінок і 77 (32,3%) чоловіків, віком 25–75 років. Групу хворих із гіперімунокомплексним

синдромом склали: пацієнти з СЧВ ЦІК (+) $n = 59$ (84,3%); СВ ЦІК (+) $n = 78$ (86,7%); РА ЦІК (+) $n = 48$ (33,4%); ПХ ЦІК (+), $n = 73$ (73,0%).

Аналіз вмісту кріоглобулінів (КГ) у 380 хворих на САХ показав, що кріоглобулінемічний синдром (КГС) був ідентифікований у 118 (31,1%) пацієнтів із середньою концентрацією КГ $1,68 \pm 0,33$ г/л при нормі $0,48 \pm 0,10$ г/л. До групи хворих із кріоглобулінемічним синдромом входило 49 (41,5%) чоловіків і 69 (58,5%) жінок, віком $45,1 \pm 5,6$ років. Групу хворих із кріоглобулінемічним синдромом склали: 1) пацієнти з підвищеними значеннями кріоглобулінів у крові (кріоглобулінемією): КГ (+) $n = 118$ (31,1%): СЧВ КГ (+) $n = 31$ (44,3%); СВ КГ (+) $n = 42$ (46,7%); РА КГ (+) $n = 21$ (17,5%); , ПХ КГ (+) $n = 24$ (24,0%). Діагноз кріоглобулінемії ставився на підставі наявності характерних симптомів, підтвердженого зв'язку синдрому з лімфопроліферативним, інфекційним або системним захворюванням, визначення типових лабораторних маркерів.

Діагностика антифосфоліпідного синдрому (АФС) базувалася на основі клінічних та лабораторних критеріїв. АФС був ідентифікований у 57 (15,0%) хворих на системні хвороби сполучної тканини (САХ). Група пацієнтів з антифосфоліпідним синдромом складалася з 40 (70,8%) жінки і 17 (29,2%) чоловіка, віком 19–56 років (середній вік $31,5 \pm 4,2$ років). Групу хворих з АФС склали: пацієнти з СЧВ, $n = 32$ (45,7%); СВ, $n = 18$ (20,0%); РА, $n = 12$ (10,0%); ПХ, $n = 10$ (10,0%).

На основі клінічних та лабораторних даних у хворих на САХ був діагностований гіперІgЕ (+) синдром у 91 (23, 9 %) хворих на САХ, серед яких було 35 (38,5%) чоловіків та 56 (61,5%) жінок віком від 19 до 51 року (середній вік пацієнтів – $30,1 \pm 5,6$ років). До групи хворих на САХ із нормальним значенням загального сироваткового ІgЕ було віднесено 289 (76,1%) хворих. Хворі з гіперІgЕ синдромом були віднесені до наступних нозологічних форм:

СЧВ ІgЕ (+) $n = 30$ (42,8%); СВ ІgЕ (+) $n = 42$ (46,7%); РА ІgЕ (+), $n = 9$ (7,5%); ПХ ІgЕ (+) $n = 8$ (8,0%).

У всіх хворих проведені загальні клінічні, спеціальні імунологічні, молекулярно-генетичні, інструментальні дослідження для встановлення діагнозу та проведення диференціальної діагностики, ідентифікації ймовірного інфікування бактерійними чи вірусними збудниками.

Дослідження відбувалося в декілька етапів: скринінговий період (період набору хворих), період стаціонарного й амбулаторного лікування (90–120 днів). Сумарна тривалість участі в дослідженні для кожного пацієнта становила 6 місяців. Повторні дослідження проводилися після закінчення курсу лікування.

Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб: 8 (40,0%) чоловіків та 12 (60,0%) жінок віком від 19 до 59 років ($32,1 \pm 3,4$ років). Критеріями включення в контрольну групу були: відсутність симптомів гострих інфекцій упродовж, як мінімум, 1 місяця до моменту забору крові; відсутність хронічних запальних і аутоімунних захворювань. Усі обстежені контрольної групи були первинними донорами, обстеження яких було проведено в різні періоди року. При цьому враховувалися сезонна та добова перебудова організму людини. Забір крові проводився зранку (8–10 год) у зв'язку з циркадним ритмом. У жінок враховувався естральний цикл.

2.2 Методи дослідження

З метою вивчення стану імунної системи у хворих на системний червоний вовчак (СЧВ), системні васкуліти (СВ), ревматоїдний артрит (РА) і псоріатична хвороба (ПХ) з активованими герпетичними інфекціями (HSV $\frac{1}{2}$, EBV) та імунопатологічними синдромами (гіперімунокомплексним, гіпокомплементаарним, кріоглобулінемічним, антифосфоліпідним, гіперIgE синдромом) в роботі застосовувались загальноклінічні, імунологічні та молекулярно-генетичні методи досліджень, які проводились з використанням цільної крові, сироватки і формених елементів крові хворих та практично здорових людей, слини і зішкрябів з місць ураження.

Клінічні дослідження включали детальний збір та оцінку даних анамнезу життя, хвороби, в т.ч. генеалогічний, імунологічного, генетичного, алергологічного, вакцинального, медикаментозного, епідеміологічного анамнезу тощо. Проводили загальний огляд всіх хворих та комплексне клініко-лабораторне (загальний аналіз крові з лейкограмою, біохімічний аналіз крові, клінічний аналіз сечі, бактеріологічне дослідження крові, ліпідограма, протеїнограма, ревмопроби, коагулограма тощо) і інструментальне обстеження (ЕКГ, X-променеві, ендоскопічні та ультразвукові дослідження, магнітно-ядерний резонанс тощо) органів та систем для уточнення їх функціонального стану та виявлення ускладнень основного захворювання, враховуючи вимоги сучасної медицини (накази МОЗ України № 593 від 12.12.2004 р., № 271 від 13.06.2005 р., № 433 від 03.07.2006 р., № 436 від 03.07.2006 р., № 128 від 19.03.2007 р., № 647 від 30.06.2010 р., № 280 від 11.05.2011 р.).

2.2.1. Оцінка фагоцитарної та оксидантної активності клітин венозної крові

Дослідження включали оцінку фагоцитарної активності нейтрофілів та моноцитів периферичної крові. Фагоцитарну активність нейтрофілів та моноцитів крові визначали цитофлюориметричним методом на проточному цитофлюориметрі FACS Calibur («Becton Dickinson», USA) [92]. Охолоджену упродовж 10 хв цільну гепаринізовану кров у двох пробірках (по 100 мкл крові у кожній пробірці) змішували з 20 мкл бактерій *Escherichia coli*, які були опсонізовані антитілами і комплементом збагаченої сироватки. Оскільки процес фагоцитозу залежний від температури, то гепаринізовану кров, з FITC-міченими бактеріями *Escherichia coli*, в одній пробірці залишали в холоді (спонтанний фагоцитоз), а другу – інкубували у водяній бані при 37°C упродовж 10 хв (стимульований фагоцитоз). Завершували фагоцитоз з додаванням 100 мкл охолодженого розчину Паркера, який дозволяє відокремити клітини, прикріплені до поверхні бактерій, від поглинутих.

Після двох етапів промивки фізіологічним розчином, в кількості 3 мл, еритроцити лізували 2 мл лізуючого розчину упродовж 20 хв. Для виключення з аналізу артефактів бактерій чи клітин, додавали 200 мкл охолодженого стабілізуючого розчину ДНК. Дослідження проводили на проточному цитофлюориметрі (не пізніше 60 хв), використовуючи програмне забезпечення Cell Quest Pro («Becton Dickinson», USA) для збору та аналізу даних. Результати дослідження виражали у вигляді відсотку клітин, які поглинули бактерії *Escherichia coli*. Клітини аналізували з використанням аргонного синьо-зеленого лазера (488 нм). Кульки Calibrite™ («Becton Dickinson», USA) використовували для налаштування приладу і коректування встановленої флюорисценції.

2.2.2. Визначення концентрації циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові

Концентрацію ЦІК визначали за допомогою методу селективної преципітації ЦІК у присутності поліетиленгліколю (ПЕГ) з подальшим визначенням концентрації білка в преципітаті, застосовуючи модифіковану методику С. Г. Осипова та ін. (1983) [130]. Після центрифугування крові 0,2 мл сироватки змішували з 3,8 мл 0,1 М боратного буфера (рН 8,41) і 2 мл 10,5% розчину ПЕГ-6000 в боратному буфері. Кінцева концентрація ПЕГ, при якій відбувається випадання ЦІК в осад, у досліджуваній сироватці становить 3,5%. Суміш інкубували 16 год при 4°C, потім центрифугували 30 хв при 3000 об/хв. Надосад зливали, преципітат ресуспендували і розчиняли в 5 мл дистильованої води. Концентрацію білка в розчині визначали за методом Лоурі [108], використовуючи тест-системи фірми Simko (Україна) з наступним перерахунком концентрації ЦІК у досліджуваній сироватці за формулою:

$$\text{ЦІК} = E \times 5/0,2,$$

де E – оптична густина досліджуваної сироватки.

2.2.3 Визначення основних популяцій, субпопуляцій лімфоцитів та регуляторних клітин у венозній крові хворого

Метод визначення основних субпопуляцій лімфоцитів у периферичній крові ґрунтується на взаємодії моноклональних антитіл, мічених флюорисцентними мітками, з поверхневими антигенами лімфоцитів. Фенотипування лімфоцитів проводили із застосуванням методу проточної цитофлюориметрії. За допомогою стандартних наборів у периферичній крові визначали абсолютну і відносну кількість лімфоцитів з фенотипом $CD3^+$ (Т-лімфоцитів), $CD3^+CD4^+$ (Т-хелперів), $CD3^+CD8^+$ (цитотоксичних Т-лімфоцитів), $CD16^+CD56^+$ (NK-клітин), $CD22^+$ (В-клітин). Забір крові у хворого проводився натщесерце з вени у пробірки BD Vacutainer КЗЕДТА («Becton Dickinson», USA). У дві пробірки BD TruCOUNT лабораторним дозатором вносили по 100 мкл цільної крові хворого. У першу пробірку додавали 20 мкл $CD3/CD8/CD45/CD4$ моноклональних антитіл («Becton Dickinson», USA), у другу – 20 мкл $CD3/CD16+56/CD45/CD22$ моноклональних антитіл («Becton Dickinson», USA). Зразки перемішували на вортексі та інкубували в темноті 15-30 хв при кімнатній температурі, уникаючи попадання прямого сонячного проміння. У кожену пробірку додавали 2 мл робочого лізуючого розчину (10 х концентрат) FACS Lysing Solution («Becton Dickinson», USA). Перемішували на вортексі V-1 plus («Biosan», USA) і інкубували в темноті 10-12 хв при кімнатній температурі. Аналіз зразків проводили на проточному цитофлюориметрі FACSCalibur («Becton Dickinson», USA) за допомогою програмного забезпечення MultiSET.

Кількість регуляторних Т-клітин оцінювали за допомогою експресії CD127, застосовуючи модифіковану методику С. А. Селькова і А. В. Селютина (2008) [135]. Для дослідження використовували венозну кров, узятую в пробірки для виділення мононуклеарів (BD Vacutainer®CPT™, «BD Bioscience»). Зразки крові центрифугували при 1500 g упродовж 20 хв. Фракцію мононуклеарних клітин відмивали фосфатно-сольовим буфером

(ФСБ), ресуспендували і визначали концентрацію клітин. Відбирали клітини в кількості 1×10^6 , після цього осаджували їх центрифугуванням, видаляли супернатант і ресуспендували в 100 мкл буферного розчину BD Imag™ («BD Bioscience»). Потім суспензію переносили в пробірку 12,75 мм («Falcon», «BD Bioscience»), додавали 5 мкл антитіл до CD4, кон'югованих із магнітними мікрочастинками («BD Bioscience»), й інкубували при кімнатній температурі 30 хв. Після інкубації пробірку поміщали в магнітне поле, створюване пристроєм BD IMagnet («BD Bioscience»), на 10 хв при кімнатній температурі. Фракцію клітин, що не прореагувала з антитілами, видаляли, процедуру повторювали двічі при впливі магнітного поля упродовж 2 хв. Потім осад клітин ресуспендували у 20 мкл ФСБ, до клітин додавали по 5 мкл кон'югованих із флюорохромами моноклональних антитіл до лімфоцитарних антигенів CD3-FITC, CD4-FITC, CD4-PE-Cy7, CD25-APC, CD127-PE («BD Bioscience») й інкубували в темноті при кімнатній температурі упродовж 30 хв. Після цього об'єм зразка доводили до 200 мкл ФСБ. Аналіз зв'язування антитіл із клітинами виконували на проточному цитофлюориметрі FACS Calibur («Becton Dickinson», USA) з використанням програмного забезпечення Cell Quest (Becton Dickinson Immunocytometry Systems). Лімфоцити виділяли за параметрами прямого й бокового світлорозсіювання. Активовані ефекторні Т-лімфоцити типували як регуляторні Т-лімфоцити – CD4+CD25^{br}ig+CD 127^{neg}, відповідно до міжнародних рекомендацій.

2.2.4 Визначення імуноглобулінів класів IgM та IgG до вірусів простого герпесу першого /другого типів, до вірусу Епштейна-Барр та IgM, IgG, IgA до Chlamydia trachomatis

Визначення IgM та IgG до вірусу простого герпесу першого типу, вірусу Епштейна-Барр, Chlamydia trachomatis проводили імуноферментним методом згідно методичних рекомендацій, що додаються до стандартного набору реактивів тест-систем («Вектор Бест», Росія). Досліджуваним

матеріалом була сироватка крові хворих. Специфічними реагентами були очищені відповідні антигени, що були іммобілізовані на поверхні лунок планшету. На першій стадії дослідження контрольні та досліджувані зразки інкубували в лунках планшета з іммобілізованими антигенами. Імуноглобуліни класу IgM та IgG зв'язувались з іммобілізованими антигенами. Незв'язаний матеріал видаляли п'ятиразовим відмиванням лунок. Зв'язані антитіла IgM та IgG виявляли при інкубації з кон'югатом антитіл до IgG та IgM з пероксидазою хрому. Після другої відмивки кількість зв'язаного кон'югата визначалася кольоровою реакцією з використанням субстрату пероксидази – перекису водню і хромогену – тетраметилбензидину. Зупинка реакції наступала із додаванням стоп-реагенту (розчину сірчаної кислоти) і подальшим визначенням оптичної щільності розчину у двохвильовому режимі: при 450 нм (основний фільтр) та 640 нм (референс-фільтр). Для оцінки результатів аналізу обчислювався контрольний рівень оптичної щільності ОЩкрит.

При визначенні IgM та IgG до ВПГ $\frac{1}{2}$ чи EBV були враховувані практичні рекомендації В. Л. Соколенко і С. В. Соколенко (2015) [136]. Результати аналізу у всіх досліджуваних групах протестовані відносно оцінки нормальності статистичного розподілу показників (R) і представлені в умовних одиницях (ум. од.).

2.2.5 Визначення білку теплового шоку-60 та основного мембранного білка хламідій у сироватці крові

Визначення теплового шокowego протеїну-60 та основного мембранного білка хламідій в сироватці крові проводили за допомогою методу імуноферментного аналізу згідно методичних рекомендацій, що додаються до стандартного набору реактивів тест-систем («Вектор Бест», РФ).

2.2.6 Визначення специфічної ДНК вірусів простого герпесу першого/другого типів, Епштейна-Барр вірусу, *Chlamydia trachomatis* в плазмі крові, слині та зішкрябах слизових оболонок

Визначення специфічної ДНК HSV $\frac{1}{2}$ й Епштейна-Барр вірусу (EBV) проводили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції [152] згідно методичних рекомендацій, що додаються до стандартних наборів реактивів «UBI» (США). Матеріалом дослідження служили венозна кров, слина зішкряби епітеліальних клітин з місця ураження чи слизової оболонки ротової порожнини, задньої стінки глотки, урогенітального каналу. Забір матеріалу проводився стерильними одноразовими інструментами, в умовах процедурного кабінету. Зразок клінічної проби переносили в спеціальну мікроцентрифужну пробірку «Eppendorf» об'ємом 0,2 мл. В цю ж пробірку добавляли ампліфікаційну суміш, яка складалась з води, ПЛР-буферу, розчину дНТФ, розчинів праймерів і розчину Taq-полімерази. Після цього в кожену пробірку додавали одну краплю мінерального масла для попередження випаровування реакційної суміші в процесі ампліфікації. Пробірки переносили в програмований ампліфікатор «Терцик» (Росія) і проводили ампліфікування в автоматичному режимі. Тривалість проведення реакції 3 год. Паралельно з дослідними пробами ставились контрольні. Позитивний контроль включав в себе всі компоненти реакції, але замість матеріалу клінічного зразка вносився контрольний препарат ДНК ВПГ $\frac{1}{2}$. Негативний контроль включав в себе всі компоненти реакції, але замість клінічного зразка вносились відповідна кількість деіонізованої води. Ампліфіковані фрагменти розділяли за допомогою горизонтального електрофорезу в 1,5% агарозному гелі із забарвленням бромистим етидієм. Отримані амплікони візуалізували за допомогою відеосистеми «Вітрам» (Росія).

2.2.7. Визначення рівня експресії мікроРНК-155 та мікроРНК-146а у сироватці крові

Рівень мікроРНК-146а та miR-155 у сироватці крові здорових і хворих на САХ визначали із застосуванням методики TaqMan [82]. Біологічний матеріал (сироватку крові) зберігали за допомогою методу кріоконсервації при температурі – 25°C. Тотальну РНК виділяли з сироватки крові з використанням mirVana PARIS («Ambion», USA) за протоколом виробника. Концентрацію РНК у пробах вимірювали за допомогою спектрофотометра NanoDrop ND1000 (NanoDrop Technologies, USA). MiR-155 та мікроРНК-146а визначали методом зворотної транскрипції і полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі. Зворотну транскрипцію проводили з використанням набору High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit («Applied Biosystems», USA), специфічних праймерів для miR-155 і 10 нг тотальної РНК. Кількісну ПЛР у реальному часі проводили з використанням методики «TagMan microRNA assays» («Applied Biosystems», USA): U6 snRNA (як ендогенний контроль), hsa-miR-155p. Температурні цикли ПЛР були такими: крок ініціальної денатурації – 95°C (10 хв); 45 циклів – 95°C (15 сек) та 60°C (60 сек). Ампліфікацію проводили на «7500 Fastreal-time PCR» («Applied Biosystems», USA). Рівень експресії мікроРНК-146а та miR-155 розраховано за формулою $(2^{\Delta Ct} \times 100)$, нормалізовано до U6 snRNA і представлено в умовних одиницях (ум.од.). Отримані результати проаналізовано за допомогою програмного забезпечення на «7500 Fastreal-time PCR» («Applied Biosystems», USA).

2.2.8 Кількісне визначення рівня експресії TLR9 лімфоцитів у венозній крові за допомогою методу проточної цитометрії

Дослідження виконували з використанням набору реагентів (моноклональних антитіл CD123, TLR9 (CD289), CD HLA-DR) (ФРН), що додається до набору. Забір крові у хворого проводили натщесерце з вени у пробірці для забору крові КЗЕДТА («Becton Dickinson», США). Для

дослідження використовували суспензію лімфоцитів. Для цього на початковому етапі виділяли PBMC шляхом нашарування розведеної фосфат-забуферним фізрозчином (PBS) крові на градієнт фікол-верографіну (1,067). Клітини двічі відмивали PBS. Розводили клітини за допомогою Stain Buffer (FBS) до концентрації 10 млн клітин в 1 мл. Для фіксації клітин ресуспендували осад в залишковому об'ємі буферу і потім додали 250 мкл Fixation/Permeabilization solution. Змішали та інкубували в темноті 20 хв при 4°C. Для відмивання клітин додали 1 мл робочого розчину Perm/Wash Buffer та осадили лейкоцити центрифугуванням при 500 g 5 хв, видаливши надосад. Для пермеабілізації клітин ресуспендували осад в залишковому об'ємі буферу і потім додали 0,5 мл робочого розчину Perm/Wash Buffer. Змішали та інкубували в темноті 15 хв при кімнатній температурі. Для відмивання клітин ресуспендували осад у 2 мл Stain Buffer (FBS) та центрифугували при 500 g 5 хв кімнатної температури. Видалили буфер і здійснили повторне відмивання. Видалили буфер. Додали моноклональні антитіла CD123, TLR9 (CD289), CD HLA-DR у відповідній концентрації до ресуспендованого осаду. Змішували та інкубували в темноті 30 хв при 4°C. Ресуспендували клітини у буфері та аналізували одразу на проточному цитометрі FACS Calibur (Becton Dickinson, США), використовуючи програмне забезпечення Cell Quest Pro (Becton Dickinson, США) для збору та аналізу даних.

2.2.9 Визначення рівнів загального сироваткового Ig M, G, A, E у сироватці крові

Кількість Ig M, G, A, E у сироватці крові визначали імуноферментним методом твердофазного аналізу з використанням імуноферментного аналізатора Stat Fax® 303 Plus та реактивів фірми Вектор-Бест (РФ). Дослідження проводили згідно методичних рекомендацій, що додаються до цих наборів.

2.2.10 Визначення рівнів антифосфоліпідних антитіл у сироватці крові

Оцінка антифосфоліпідних антитіл (АТ) включала визначення антитіл до кардіоліпіну (АКА IgG і IgM) імуноферментним методом з використанням комерційного набору фірми «Trinity Biotech Captia» (США–Ірландія) [422]. Для проведення аналізу у лунки планшетів, на стінках яких адсорбований антиген кардіоліпін, додавали по 100 мкл проб сироватки крові та відповідних контролів, які попередньо були розведені (1:20). Інкубували 30 хв при температурі 18–25°C. Лунки відмивали від надлишку незв'язаних реагентів, вносили в них 100 мкл ензимного кон'югату та інкубували 30 хв при температурі 18–25°C для утворення на твердій фазі комплексу АТ-АГ-АТ-ензим. Потім лунки повторно відмивали від надлишку незв'язаних реагентів і вносили 100 мкл субстратного розчину, знову інкубували 15 хв при температурі 1-25°C, реакцію зупиняли 100 мкл стоп-розчину і фотометрували при 450 нм (диференційний фільтр 630 нм) на автоматичному аналізаторі Stat Fax 303/Plus.

2.2.11. Визначення числа апоптичних та вторинно-некротичних моноцитів, нейтрофілів, лімфоцитів у венозній крові методом ApoLect

Оцінку апоптичної та вторинно-некротичної загибелі гранулоцитів та мононуклеарних клітин (моноцитів та лімфоцитів) у хворих на САХ проводили за допомогою іноваційної технології лабораторного дослідження ApoLect, яка дозволяє виявляти відмираючі клітини у зразках цільної крові, дискримінувати три типи клітин (лімфоцити, гранулоцити, моноцити) та тип загибелі для кожної субпопуляції клітин (апоптична, первинно- чи вторинно-некротична загибель) [12, 148, 184, 384]. Технологія ApoLect базується на виявленні специфічних гліканів, притаманних апоптичним клітинам, які завдяки хімічній стійкості можна виявляти в поєднанні з системою лізису еритроцитів, що значно посилює чутливість детекції та підвищує точність результатів аналізу. Для аналізу необхідно тільки 100 мкл крові забраної

вакуумними системами з антикоагулятором на основі гепарину. Виявлення апоптичних та некротичних клітин базується на детекції флуоресценції. Система детекції складається із флуоресцентно-міченого лектину із нарцису *Narcissus poeticus*, що розпізнає олігоманозильні глікани, які експресуються на поверхні клітин при апоптозі та є ефективними щодо виявлення апоптичних клітин, а також барвника пропідій йодиду, що проникає у клітини із порушеною цілісністю плазматичної мембрани, тобто некротичні клітини [13]. Технологія ApoLect дозволяє: 1) виявляти відмираючі клітини у зразках цільної крові; 2) дискримінувати три типи клітин (лімфоцити, гранулоцити, моноцити); 3) дискримінувати тип загибелі для кожного субпопуляції клітин (апоптична, первинно- чи вторинно-некротична загибель); 4) дозволяє використовувати зразки цільної крові, уникаючи помилок при виділенні клітин. Тривалість підготовки зразків для аналізу становить 60 хв, що є значно меншою порівнюючи з тривалістю проведення інших методів, які потребують виділення окремих популяцій та субпопуляцій клітин крові.

2.2.12. Визначення рівня кріоглобулінів і кріофібриногену в сироватці крові

Для оцінки кріоглобулінів проводять наступні проби:

1. Проба Сіа (кріоглобуліни і макроглобуліни). Додавали краплю сироватки при 37°C в пробірку з дистильованою водою при 4°C. Преципітат, який утворився свідчив про позитивний результат (наявність кріоглобулінів). До пробірки з дистильованою водою, яка нагріта до 37°C, додавали краплю сироватки, охолодженої до 4°C. Преципітат, який утворився свідчив про позитивний результат (наявність макроглобулінів). Для дослідження преципітату використовували апарат фірми «Beckman» (США). Норма – кріопреципітація не спостерігається.

2. Кріофібриноген. До кріопреципітату додавали 0,2 мл 0,1 М оцтового кислого буферу рН 4,0. При наявності кріофібриногену розчинення

кріопреципітату не спостерігалось. Дослідження кріофібриногену проводили на апараті фірми «Becton» (США). Норма – кріопреципітація не спостерігається. Кількість кріоглобулінів і кріофібриногену у сироватці крові визначали преципітаційними методами. Для цього сироватку крові витримували при 4°C упродовж 7 днів. Після центрифугування (1400 g 20 хв при 4°C) і виділення надосаду преципітат відмивали веронал-медіналовим буфером (ВМБ) з рН 8,6. Отриманий преципітат розчиняли ВМБ при 37°C так, щоб об'єм розчину був доведений до вихідного об'єму сироватки. При визначенні кріофібриногену до преципітату додавали тромбін. Концентрацію кріобілків оцінювали спектрофотометрично при довжині хвилі 280 нм на СФ-46, використовуючи коефіцієнт екстинкції 1,4, який розраховували на підставі калібрувальної кривої, побудованої за допомогою комерційного препарату ліофілізованого фібриногену людини [81].

2.2.13. Визначення концентрації ІФН- α (у крові та слині), ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10 (в сироватці крові)

Визначення концентрації цитокінів в сироватці крові та слині проводили за допомогою тест-системи для імуноферментного аналізу згідно методичних рекомендацій, що додаються до стандартних наборів реактивів тест-систем («Вектор Бест», РФ).

2.2.14. Дослідження рівня С3-компоненту комплементу в сироватці крові

Дослідження рівня С3-компонента комплементу у сироватці крові проводили за допомогою імунотурбодиметричного аналізу. Даний метод оснований на тому, що компоненти комплементу пацієнта формують преципітати із специфічною антисироваткою, яка визначалася турбодиметрично на аналізаторі COBAS 6000 (Швейцарія), з використанням тест-системи фірми Roche Diagnostics (Швейцарія). Для виключення хибних результатів неімунокомплексного характеру, дотримувався необхідний

режим забору крові, інкубації, часу виконання тесту та проводилось якісне визначення кріоглобулінів та кріофібриногену.

2.2.15 Моделювання персистентної хламідійної інфекції *in vitro* при інтродукції на моношар клітин L929 штаму Ugc *C. trachomatis*

Для отримання персистентних форм збудника до інкубаційного поживного середовища Ugc додатково вносили пеніцилін (бензилпеніциліну натрієва сіль у концентрації 100 ОД/мл). Вплив пеніциліну на культивування збудника визначали упродовж 5 послідовних пасажів за ступенем синтезу МОМР та кількістю і розміром включень в уражених клітинах. Ступінь синтезу МОМР оцінювали за допомогою забарвлення клітин моношару моноклональними видоспецифічними антитілами до МОМР (діагностичний набір РекомбіСлайд Хламідія), синтез ЛПС - використовуючи діагностикум з моноклональними антитілами до родоспецифічного епітопу ЛПС хламідій (ХлаМоноСкрин, ЗАО, «Ниармедик+»), кількість та розмір включень за допомогою забарвлення за методом Мая-Грюнвальда-Гімзи. Дані електронно-мікроскопічного дослідження підтверджували, що додавання пеніциліну в поживне середовищі сприяло утворенню атипових форм *C. trachomatis*, які були неінфектогенними, але життєздатними. Використовували електронну мікроскопію для виявлення ретикулярних тілець збудника; гістологічні імуофлюоресцентні дослідження тканин уражених органів.

2.2.16 Моделювання апоптозу у перещеплюваних клітинах ліній L 929 та Нер-2 при хламідійній інфекції

Для вивчення впливу різних видів хламідій на розвиток апоптозу використовували перещеплювані клітинні лінії L929 та Нер-2. Для проведення дослідження використовували лабораторний штам *C. trachomatis* Ugc та лабораторний штам *C. pneumoniae* K6, отриманий у лабораторії мікробіології ДУ «Інститут дерматології та венерології АМНУ». Збудники культивувались на чутливих клітинних лініях за стандартною методикою [94,

100]. Особливістю культивування лабораторного штаму *S. pneumoniae* K6 було використання безсироваткового середовища. Для оцінки ступеня інфікованості клітинного моношару частина накривних скелець забарвлювалася за методом Мая-Грюнвальда-Гімзи. Для вивчення апоптозу накривні скельця з моношаром послідовно забарвлювали моноклональними антитілами до родоспецифічного епітопу ЛПС хламідій та водним розчином бромистого етидію. Кількість інфікованих, живих та мертвих апоптичних клітин підраховували за допомогою люмінесцентної мікроскопії.

2.2.17 Комплексні фармакоеконімічні, клініко-фармакологічні, маркетингові, нормативно-правові, документальні, графічні методи

Для комплексного фармакоеконімічного, клініко-фармакологічного та нормативно-правового аналізу використовували міжнародні та національні медико-технологічні документи зі стандартизації медичної допомоги при САХ, а також наукові джерела. Маркетингові дослідження лікарських засобів, які дозволені до медичного застосування на території України, проводили за торговими назвами лікарських засобів, виробниками, лікарськими формами, реєстраційними посвідченнями та термінами їх реєстрації в Україні шляхом клініко-фармакологічного, нормативного та документального методів аналізу. Документальні дослідження проведено шляхом контентного аналізу. Для оцінки вартості фармакотерапії супроводу САХ було проведено ABC аналіз як інструмент для вивчення витрат для придбання лікарських засобів в закладах охорони здоров'я шляхом тендерних або інших закупок. ABC-аналіз передбачає розподіл лікарських засобів від найдорожчих до найменш дорогих залежно від їх частки серед показників загальних витрат на фармакотерапію супроводу САХ. Процедура включала введення кількості усіх препаратів для ABC аналізу, відсоток від загальної вартості розраховувався в порядку зменшення за значенням, починаючи з верхньої частини сукупності з вищим значенням (категорія А – найдорожчі, категорія В – менш дорогі, категорія С – найдешевші). Надалі

обчислювали сукупний відсоток за вартістю, а також визначали точки граничного значення для лікарських засобів за категоріями А, В, С на основі принципу Парето. Для оцінки ефективності вживання лікарських засобів було проведено VEN аналіз для класифікації лікарських засобів за категоріями V (Vital, життєво необхідні), E (Essential, необхідні, важливі) та N (Non-Essential, неважливі, другорядні) з урахуванням нормативних документів (стандарти медичної допомоги, клінічні протоколи, державний, регіональний та локальні формуляри лікарських засобів, Національний перелік основних лікарських засобів України), на підставі принципів доказової медицини та доказової фармації (докази ефективності, якості, безпеки, економічності, доступності). За даними ABC/VEN аналізу було побудовано матриці зведеного ABC/VEN для фармакотерапії супроводу САХ.

Отже, методи досліджень, які застосовувалися при виконанні даної роботи, дають змогу оцінити стан імунологічних даних та взаємозв'язаних із ними показників у здорових та хворих на САХ.

2.2.18 Статистичні методи дослідження

На основі отриманих клінічних результатів було створено цифрові бази даних, які опрацьовувались з використанням програм Microsoft Excel, що входить до пакету Microsoft Office та Statistica.

Для опису отриманих результатів розраховувалось середнє арифметичне та його середнє квадратичне відхилення. Середня арифметична (\bar{X}) кожного з аналізованих рядів розраховувалася як відношення суми значень варіант до загального числа спостережень:

$$\bar{X} = \frac{\sum x}{n} \quad (1) \quad (2.1)$$

де: x – значення окремих варіант;

n – загальне число спостережень.

Розрахунок середнього квадратичного відхилення (δ) здійснювалось за наступною формулою:

$$\delta = \sqrt{\frac{\sum d^2}{n}} \quad (2.2)$$

де: n – число спостережень в досліджуваній сукупності;

$d = x - \bar{X}$ – відхилення кожної варіанти від середньої арифметичної;

x – значення варіанти.

Оскільки розподіл даних у всіх групах відповідав нормальному розподілу та завдання дослідження передбачало попарне порівняння отриманих результатів, то було використано критерій Ст'юдента – як метод оцінки вірогідності даного статистичного дослідження. Даний метод Ст'юдента був обраний з-поміж інших тому, що розподіл (дисперсія) у порівнюваних групах був правильним (нормальним) та у процесі аналізу порівнювались попарно лише дві групи спостережень, що власне і є вимогами до застосування даного методу для оцінки суттєвості різниці отриманих результатів медико-біологічних досліджень.

Коефіцієнт вірогідності (критерій Ст'юдента), який слугував критерієм оцінки суттєвості різниці отриманих результатів визначався за формулою:

$$t = \frac{|\bar{O}_1 - \bar{O}_2|}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}} \quad (2.3)$$

де: \bar{X} – середнє арифметичне значення порівнюваних рядів;

m_x – середня похибка середньої величини.

Відповідно, отримане значення (2.2) середнього квадратичного відхилення кожного з варіаційних рядів, використовувалось для розрахунку середньої похибки середньої величини (m_x):

$$m_{\bar{x}} = \frac{\delta}{\sqrt{n}} \quad (2.4)$$

де: δ – середнє квадратичне відхилення;

n – число спостережень у вибірковій сукупності.

В залежності від числа спостережень, отримані значення t-критерію по різному оцінювались. Якщо число спостережень було менше 30, то отриманий результат порівнювався з даними таблиці Стюдента. Якщо ж число спостережень було більше 30, то оцінка отриманих результатів t-критерію відбувалась за наступним принципом:

- 1) якщо $t < 2$, то різниця між показниками вважалася несуттєвою ($p > 0,05$);
- 2) якщо $t \geq 2$ – то вірогідність безпомилкового прогнозу становила 95,5% ($p < 0,05$);
- 3) якщо $t > 3$ – то вірогідність безпомилкового прогнозу становила 99,7%

$$r = \frac{\sum d_x \cdot d_y}{\sqrt{\sum d_x^2 \cdot \sum d_y^2}} \quad (2.5)$$

($p < 0,01$).

Зважаючи на те, що первинний матеріал був представлений для аналізу у вигляді абсолютних величин, то для проведення кореляційного аналізу нами було використано коефіцієнт прямолінійної кореляції за методом К.Пірсона. Формула його розрахунку така: де: X і Y – варіанти порівнюваних варіаційних рядів;

d_x і d_y – відхилення кожної варіанти від своєї середньої арифметичної.

Оцінку отриманого коефіцієнту проводили за наступними параметрами:

1. Направленість зв'язку визначається за знаком «+» чи «-» перед коефіцієнтом кореляції:
 - прямий зв'язок – динаміка параметрів є однонаправленою – збільшення одного параметра обумовлює збільшення іншого;
 - зворотній зв'язок – динаміка параметрів є різнонаправленою – збільшення одного параметра обумовлює зменшення іншого.

2. Сила зв'язку – визначається за абсолютним значенням коефіцієнта кореляції (0,01-0,29 – мала сила; 0,30-0,69 – середня сила; 0,70-0,99 – сильний зв'язок).
3. Достовірність зв'язку – визначається за допомогою t – критерію, який визначався як співвідношення отриманого коефіцієнта кореляції (r) та його середньої похибки (m_r):

$$t = \frac{r}{m_r} \quad (2.6)$$

При цьому середня похибка коефіцієнта кореляції (m_r) розраховувалась за наступною формулою:

$$m_r = \frac{1 - r^2}{\sqrt{n}} \quad (2.7)$$

Отримані результати t -критерію були порівняні з табличними значеннями. Якщо отриманий результат перевищував табличні значення, то це трактувалось як достовірний коефіцієнт кореляції з вірогідністю безпомилкового прогнозу 95% ($p < 0,05$); 99% ($p < 0,01$) або 99,9% ($p < 0,001$). При цьому, якщо отриманий результат був меншим за табличні значення, то знайдений коефіцієнт вважався недостовірним ($p > 0,05$).

З метою визначення різниці рівнів експресії miRNA між хворими на СЧВ, СВ, РА і ПХ та контрольною групою був використаний однофакторний дисперсійний аналіз. Нормальність розподілу даних була оцінена за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова. Значних відхилень від нормального розподілу не виявлено. Рівність дисперсії ступеня експресії miRNA між досліджуваними групами оцінювали за допомогою тесту Левіна. Згідно з результатів цього тесту спостерігається неоднорідність дисперсії в даних групах (гетероскедастичність), тому в подальшому аналізі була застосована модифікація дисперсійного однофакторного аналізу – тести Braun-Forsight-Welch.

Відтак, при виконанні статистичної обробки отриманих даних були застосовані наступні методи:

- аналіз варіаційних рядів – розрахунок середнього арифметичного та його середньої похибки ($M \pm m$);
- розрахунок відносних величин (екстенсивних та інтенсивних) та їх похибок;
- проведення оцінки вірогідності різниці отриманих результатів у порівнюваних групах за допомогою критерію Стьюдента (оскільки порівнювалися лише дві групи з нормальним розподілом) та методу Манна-Уїтні;
- аналіз взаємозв'язку поміж досліджуваними параметрами – за допомогою розрахунку коефіцієнтів парної кореляції Пірсона.
- встановлення причинно-наслідкового зв'язку – за допомогою методу логістичної регресії [55].

Адекватність та вірогідність опрацьованої математичної моделі проводилася за допомогою критерію Вальда та ксі-квадрату (шляхом порівняння з табличним значенням для відповідного числа ступенів свободи) [127].

Розрахунки проведено за програмою SPSS 19 за допомогою модуля «Логістична регресія» методом поступового включення достовірних ознак.

РОЗДІЛ 3

ОЦІНКА ПЕРСИСТЕНЦІЇ CHLAMYDIA TRACHOMATIS В ЕКСПЕРИМЕНТІ. ІМУННІ ТА ІМУНОЗАЛЕЖНІ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ПЕРЕБІГУ СИСТЕМНИХ АУТОІМУННИХ ХВОРОБ У ПАЦІЄНТІВ З АКТИВНОЮ ФАЗОЮ ХРОНІЧНОЇ ХЛАМІДІЙНОЇ ІНФЕКЦІЇ

3.1 Оцінка персистенції Chlamydia trachomatis в експерименті

Хламідії – нерухомі, облігатні внутрішньоклітинні коковидні патогенні бактерії, що належать до еубактерій, їх репродукція знаходиться в тісній залежності від клітини-господаря. Унікальний цикл розвитку цих мікроорганізмів, що складається з чергування функціонально й морфологічно різних форм – елементарних (ЕТ) і ретикулярних тілець (РТ), здатність до внутрішньоклітинного паразитизму визначає їх біологічну своєрідність та самостійне становище у світі мікроорганізмів. Цей збудник розмножується тільки усередині паразитоформної вакуолі, що розташовується в цитоплазмі клітин людини, ссавців, птахів і амеб. Однією з проблем, з якою стикаються клініцисти під час діагностики хламідійної інфекції, є її безсимптомний перебіг приблизно у 50% випадків. Цим пояснюється існування великої групи недіагностованих інфікованих осіб, які можуть передавати інфекцію своїм сексуальним партнерам. [97, 99, 323].

Актуальність проблеми хламідіозів зумовлена широкою розповсюдженістю захворювання, поліорганністю уражень та високою частотою атипових проявів та ускладнень. При формуванні активної інфекції в організмі людини розвивається велика кількість супресивних чинників, які здатні викликати зміни в системі «бактерія-господар», внаслідок чого збудник трансформується в непродуктивну форму. Уповільнення процесів реплікації не сприяє елімінації збудника, а навпаки, мікроорганізм зберігає свою життєздатність. Саме тому, спостерігається значна частота безсимптомного перебігу хламідійної інфекції та велика кількість рецидивів

хвороби через здатність хламідій до тривалої персистенції в організмі господаря.

Персистенція – це відхилення від нормального циклу розмноження, що призводить до тривалої взаємодії хламідій із клітиною-господарем. Хламідії, інгібуючи злиття лізосом із фагосоною, що містить хламідію, залишаються життєздатними, але трансформуються в L-форми [36, 39]. При цьому типовий цикл розвитку переривається, зменшується їх метаболічна активність, що впливає на біохімічні й антигенні властивості персистуючого мікроорганізму й робить його менш чутливим до впливу захисних чинників і антибіотиків. При персистенції внутрішньоклітинні включення стають дрібнішими, наповненими ретикулярноподібними тільцями – гігантськими аберантними метаболічно-малоактивними формами. Особливістю персистентних форм є те, що вони не розмножуються, тобто не є «культурабельними», не продукують полісахарид і основний білок зовнішньої мембрани, і відповідно, не розпізнаються лабораторними методами, за допомогою яких можливе визначення антигенів чи антитіл (РІФ, ІФА, серологічні методи РНГА). У цей період вказані форми можна ідентифікувати лише за допомогою електронної мікроскопії або методів виявлення ДНК хламідій [7, 8].

3.1.1 Моделювання персистентної хламідійної інфекції *in vitro* з метою вивчення реактивації інфекції на моделі *in vivo*.

Вивчення персистентних форм *Chlamydia trachomatis* в умовах цілісного організму виявляється важливим, але реалізація такого напрямку дослідження пов'язана з методичними труднощами, котрі зумовлені взаємодією безлічі чинників, присутніх у організмі [37, 63].

Метою дослідження даного розділу було моделювання персистентної хламідійної інфекції *in vitro* при інтродукції на моношар клітин L 929 штаму Ugc *C. trachomatis* з наступним вивченням реактивації інфекції на моделі *in vivo* [27].

Для отримання персистентних форм збудника до інкубаційного поживного середовища Ugc додатково вносили пеніцилін (бензилпеніциліну натрієва сіль у концентрації 100 ОД/мл) [28, 29]. Вплив пеніциліну на культивування збудника визначали упродовж 5 послідовних пасажів за ступенем синтезу МОМР та кількістю й розміром включень в уражених клітинах. Ступінь синтезу МОМР оцінювали за допомогою забарвлення клітин моношару моноклональними видоспецифічними антитілами до МОМР (діагностичний набір Рекомбі Слайд Хламідія), синтез ЛПС – використовуючи діагностику з моноклональними антитілами до родоспецифічного епітопу ЛПС хламідій (ХлаМоноСкрин, ЗАО «Ниармедик+»), кількість та розмір включень за допомогою забарвлення за методом Мая-Грюнвальда-Гімзи [30].

При забарвленні моношару за методом Мая-Грюнвальда-Гімзи в інфікованих клітинах спостерігалися зменшені за розміром паразитоформні вакуолі або навіть їх відсутність. При забарвленні за допомогою ПДФ-методів відзначали знижений рівень синтезу ЛПС та зовсім низький рівень синтезу МОМР порівнюючи зі стандартним культивуванням.

Дані електронно-мікроскопічного дослідження підтверджували, що додавання пеніциліну в поживне середовищі сприяло утворенню атипових форм *C. trachomatis*, які були неінфекційними, але життєздатними. При проведенні електронної мікроскопії виявлялися ретикулярні тільця збудника, котрі мали хвилястий профіль клітинної стінки, поширений периплазматичний простір та помітно менші розміри [32].

Надалі, для реактивації патогенних властивостей *C. trachomatis* було проведено зараження дрібних лабораторних тварин для оцінки здатності до поновлення початкових біологічних властивостей. При інтраназальному зараженні мишей лабораторним штамом відзначено задовільні результати експерименту. Патогенний потенціал штаму при зміні умов існування персистуючого мікроорганізму відновився досить швидко. Проведений аналіз показав, що летальність мишей досягла 20% проти 60% у групі тварин,

що були інокульовані суспензією клітин, необроблених антибіотиком того ж штаму. При розтині мишей відзначалися вогнищеві та дрібновогнищеві геморагії легеневої тканини, гістологічно виявлені ознаки запалення легень. При імунофлюоресцентному дослідженні мазків-відбитків уражених органів визначена наявність великої кількості антигенних структур збудника. При перенесенні 5% суспензії легеневої тканини загиблої миші до чутливої клітинної лінії (L929), було відзначено відновлення продуктивного розвитку збудника й наявність попередньо встановлених біологічних властивостей.

Таким чином, отримані результати показують, що виділені із системи пеніциліну аберантні форми *C. trachomatis* реорганізуються в типові елементарні та ретикулярні тільця з наступним розвитком маніфестної інфекції, ступінь вираженості якої залежить від патогенного потенціалу окремого штаму вказаного мікроорганізму.

3.1.2 Оцінка ролі апоптозу у формуванні персистентних форм хламідійної інфекції

Відомо, що при інфекційній патології апоптоз – це протективна реакція організму, спрямована на запобігання розповсюдження інфекції. Пригнічення апоптозу призводить до дисемінації збудника в різні тканини та органи, генералізації інфекції, виживання патогену та його персистенції. Досі невідомо чому інфіковані хламідіями клітини не елімінуються в умовах імунокомпетентного організму. Завдяки дослідженням останніх років стає очевидним здатність хламідій контролювати апоптоз клітин, що є одним із головних механізмів ухилення від атаки захисних чинників макроорганізму. В експериментах *in vitro*, проведених на різних клітинних моделях декількома групами дослідників, було показано, що хламідії захищають епітеліальні клітини від апоптозу, спричиненого як зовнішніми, так і внутрішніми чинниками, наприклад, чинник некрозу пухлин, етопозид, гранзим В, перфорин, УФ-опромінювання тощо. Механізм апоптозу в

популяціях інфікованих клітин залежать від типу клітин, виду хламідій та експериментальних процедур [101, 213].

Тому метою дослідження було вивчення впливу різних видів хламідій на розвиток апоптозу в перещеплюваних клітинах ліній L929 та Нер-2 [58].

Для проведення дослідження використовували лабораторний штам *S. trachomatis* Ugc, отриманий у лабораторії мікробіології ДУ «Інститут дерматології та венерології АМНУ», та лабораторний штам *S. pneumoniae* К6, отриманий із НДІ епідеміології та мікробіології ім. М. Ф. Гамалєї РАМН, Москва. Збудники культивувалися на чутливих клітинних лініях за стандартною методикою [94, 100]. Особливістю культивування лабораторного штаму *S. pneumoniae* К6 було використання безсироваткового середовища. Упродовж виконання експерименту клітинні культури були поділені на групи:

1-а група (контрольна) – неінфікована клітинна культура L929 або Нер-2, залежно від виду збудника.

2-а група (дослідна) – добова культура, інфікована лабораторним штамом *S. trachomatis* Ugc або *S. pneumoniae* К6 у дозі 1 ВУО/мл.

3-а група (дослідна) – добова культура, інфікована лабораторним штамом *S. trachomatis* Ugc або *S. pneumoniae* К6 у дозі 1 ВУО/мл. Середовище, у якому проводилося культивування збудника, містило L-цистеїн-НСІ в концентрації 2,5 мг/л у поєднанні з L-триптофаном у кількості 20 мг/л, розчинені попередньо на фізіологічному розчині *ex tempore* в асептичних умовах.

4-а група (дослідна) – добова культура, інфікована лабораторним штамом *S. trachomatis* Ugc або *S. pneumoniae* К6 у дозі 1 ВУО/мл. Середовище, у якому проводилося культивування збудника, містило розчин $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ у концентрації 9–10 Моль/л у поєднанні з L-триптофаном у кількості 30 мг/л, які готують *ex tempore* на фізіологічному розчині в асептичних умовах.

Через 48 год культивування накривні скельця з моношаром видаляли з культуральних флаконів і забарвлювали залежно від задач дослідження. Для оцінки ступеня інфікованості клітинного моношару частина накривних скелець забарвлювалася за методом Мая-Грюнвальда-Гімзи [100, 140]. Для вивчення апоптозу накривні скельця з моношаром послідовно забарвлювали моноклональними антитілами до родоспецифічного епітопу ЛПС хламідій та водним розчином бромистого етидію [24]. Кількість інфікованих, живих та мертвих апоптичних клітин підраховували за допомогою люмінесцентної мікроскопії. Використання даного морфологічного тесту для оцінки розвитку апоптозу є найбільш оптимальним, оскільки дав змогу проводити аналіз розвитку апоптичних змін у клітинному моношарі з диференціюванням інфікованих та неінфікованих хламідіями клітин. Отримані дані вказували на наявність про- та антиапоптичної здатності досліджувальних хламідійних штамів.

Таким чином, при порівнянні отриманих результатів для обох досліджених штамів було відзначено відмінності впливу збудників видів *C. trachomatis* і *C. pneumoniae* на життєдіяльність клітин та розбіжності часових інтервалів для клітинної деструкції, викликані різними видами мікроорганізмів. Штам *C. pneumoniae* K6 виявляв суттєвий антиапоптозний вплив на клітини лінії Hep-2 упродовж 4-х діб культивування, що пояснюється уповільненим циклом розвитку цього виду хламідій і меншою швидкістю виснаження живильних та енергетичних субстратів клітини. Штам *C. trachomatis* Ugc у першу добу культивування проявив чітку антиапоптозну дію, що зумовлено максимальним споживанням поживних речовин клітинами в період інтенсивної метаболічної активності та бінарного розподілу ретикулярних тілець. У цей період *C. trachomatis* максимально користувалася поживними речовинами [151].

3.2 Імунні та імунозалежні молекулярно-генетичні механізми перебігу системних аутоімунних хвороб у пацієнтів з активною фазою хронічної хламідійної інфекції

Як відомо, аутоімунними хворобами є захворюваннями, пов'язані з дисфункцією імунної системи людини, яка починає сприймати власні тканини як чужорідні й пошкоджувати їх [21,22]. У наш час багато говорять про нові інфекції, які можуть стати тригером аутоімунних хвороб і, таким чином, становити загрозу для людства [8, 20].

Тому, метою даного розділу було дослідження імунозалежних механізмів та молекулярно-генетичних особливостей перебігу системних аутоімунних хвороб у пацієнтів з активною фазою хронічної хламідійної інфекції. Використовуючи в комбінації аналізи полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) й імуноферментного аналізу (ІФА), зменшується вплив недоліків кожного з них на результати дослідження (якщо хламідіоз не виявлено в зішкрібі, будуть виявлені антитіла в крові). Імуноферментний аналіз також надає інформацію про тривалість та тяжкість інфекційного процесу.

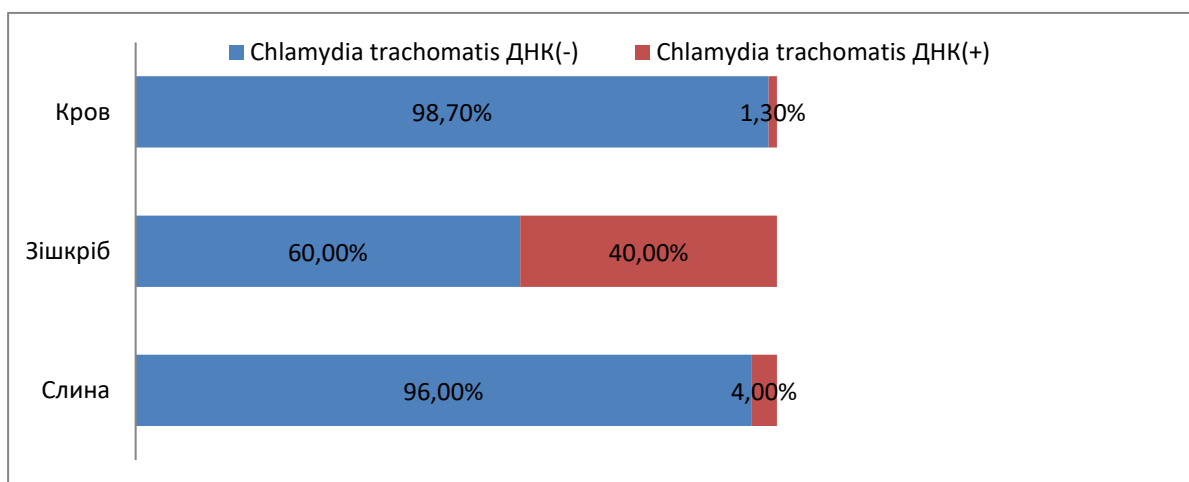


Рис. 3.1. Показники якісного виявлення специфічної ДНК (%) *Chlamydia trachomatis* загалом у слині, зішкрібах з місць ураження та крові хворих із латентною та активною фазою хронічної *Chlamydia trachomatis* інфекції у хворих на САХ ($M \pm m$)

У дослідженні брало участь 75 хворих на САХ із хронічною хламідійною інфекцією (*Chlamydia trachomatis*). У 30 (40,0%) методом полімеразної ланцюгової реакції була верифікована активна фаза хронічної *Chlamydia trachomatis*-інфекції, а в інших 45 (60,0%) хворих – латентна фаза *Chlamydia trachomatis*-інфекції. Для цього була проведена ідентифікація специфічної *Chlamydia trachomatis* у слині, зішкрібах слизових оболонок (уретра, піхва, цервікальний і сечовидільний канали) та крові хворих на САХ.

Із результатів цих досліджень, представлених у рисунку 3.1 видно, що на основі вказаних досліджень усі хворі із *Chlamydia trachomatis*-інфекцією були поділені на дві основні групи:

1 група – 45 (60,0%) хворих із хронічною персистуючою *Chlamydia trachomatis*-інфекцією в латентній фазі;

2 група – 30 (40,0%) хворих із хронічною персистуючою *Chlamydia trachomatis*-інфекцією в активній фазі.

Серед пацієнтів із ДНК (+) *Chlamydia trachomatis* було – 12 (40,0%) чоловіків, 18 (60,0%) – жінок, віком – 18–54 роки, (середній вік хворих становив – $36,1 \pm 6,9$ років). Звертає на себе увагу, що більша частина хворих відносилася до молодшої працездатної вікової групи 21–42 роки (відповідно 71,4%). Як видно з поданих даних рисунку 3.1, ДНК *Chlamydia trachomatis* була ідентифікована одночасно в крові, слині та зішкрібах слизових в одного (3,3%) хворого, одночасно в слині та зішкрібах слизових у трьох (10,0%) та тільки в зішкрібах слизових – у 26 (86,7%).

Клінічні прояви активованої хронічної хламідійної інфекції були наступними: періодичний свербіж в області уретри/в зоні піхви, зовнішніх статевих органів, порушення менструального циклу по типу менореї у жінок, неприємні відчуття внизу живота, що посилюються після фізичного навантаження, надмірні, нетипові виділення з піхви з жовтуватим забарвленням і неприємним запахом; біль, прискорення при сечовипусканні; загальна слабкість, субфебрилітет/підвищення температури та інші ознаки загальної інтоксикації.

Таблиця 3.1

Особливості рівнів антихламідійних антитіл, їх авідності та інших специфічних маркерів хламідійної інфекції у хворих у латентній та активній фазах хламідійної інфекції та здорових осіб (M±m)

Показники		Здорові (n = 32)	Хворі на САХ (n = 75)	
			C. trachomatis ДНК (–) (n = 45)	C. trachomatis ДНК (+) (n = 30)
IgM C. trachomatis	МО	0,03 ± 0,01	0,09 ± 0,03	0,21 ± 0,07**^
IgA C. trachomatis	МО	0,04 ± 0,01	0,10 ± 0,03	0,32 ± 0,09**^
IgG C. trachomatis	МО	0,55 ± 0,13	1,13 ± 0,32	3,60 ± 1,22*^
Низькоавідні АТ	%	40,2 ± 9,32	51,2 ± 7,83	81,8 ± 10,1*^
MOMP	пг/мл	0,07 ± 0,01	0,17 ± 0,05*	0,48 ± 0,16**^
HSP-60	пг/мл	0,33 ± 0,12	0,41 ± 0,11	0,84 ± 0,19*^

Примітка:

1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між підгрупами хворих

Таким чином, на основі ідентифікації ДНК *Chlamydia trachomatis* у хворих на САХ, активна фаза хронічної хламідійної інфекції була діагностована в 40,0% випадків (чоловіки – 56,7%, жінки – 43,3%, віком – 18–54 роки). ДНК *Chlamydia trachomatis* у хворих на САХ частіше (86,7%) виявлялася в зішкрібах слизових оболонок ургенітального каналу (уретра, піхва, цервікальний і сечовидільний канали) (див. рис. 3.1).

Хронічний перебіг хламідіозу характеризується наявністю в крові пацієнтів специфічних IgM, IgA і IgG, рівні яких можуть вказувати на характер перебігу інфекції. Виявлення стабільно низьких рівнів специфічних IgA упродовж тривалого періоду часу може свідчити про резистентність збудника на тлі повної відсутності симптомів захворювання. Виявлення 2–3–

кратного зниження специфічних IgA і IgG у сироватці крові може свідчити про успішну терапію. Основний білок зовнішньої мембрани (MOMP) *Chlamydia trachomatis* є частиною клітинної стінки ретикулярних і елементарних тілець, синтезується на всіх фазах циклу хламідіозу з продуктивною формою інфекції. На нього припадає 60% білків клітинної стінки. Білки теплового шоку (HSP) – стресові білки, які продукуються для захисту від імунної системи господаря. Білок HSP-60 знаходиться на поверхні хламідійної клітини навіть у латентній фазі хронічної хламідійної інфекції [23, 109]. У зв'язку з цим, проведено дослідження рівня специфічних імуноглобулінів до *Chlamydia trachomatis* у хворих на САХ з активною (ДНК (+) *C. trachomatis*) та латентною (ДНК (–) *C. trachomatis*) хронічною хламідійною інфекцією.

Як видно з поданих даних таблиці 3.1, у хворих на САХ із *C. trachomatis* ДНК (–) рівень IgM-, IgA-, IgG-*C. trachomatis* виявився дещо більшим, ніж у практично здорових осіб ($p > 0,05$). Низькоавідні антитіла в цих хворих були практично на однаковому рівні, а вміст основного білку зовнішньої мембрани (MOMP) та білку теплового шоку (HSP-60) вірогідно не відрізнявся від показників здорових осіб. У хворих на САХ із *Chlamydia trachomatis* ДНК (+) порівнюючи з хворими із *Chlamydia trachomatis* ДНК (–), виявилось достовірне збільшення специфічних IgM та IgG (відповідно у 2,3 і 3,3 раза), концентрація IgA *Chlamydia trachomatis* виявилася в 3,2 раза більшою (*Chlamydia trachomatis* ДНК (+) – $0,10 \pm 0,03$ МО, *Chlamydia trachomatis* ДНК (–) ($3,60 \pm 1,22$ МО; $p < 0,01$). Рівень низькоавідних антитіл у хворих на САХ із *Chlamydia trachomatis* ДНК (+) був в 1,6 раза ($p < 0,01$), білку теплового шоку (HSP-60) – у 2,1 раза більшим ($p < 0,05$), ніж у хворих із *Chlamydia trachomatis* ДНК (–). Вміст білку зовнішньої мембрани у хворих із *Chlamydia trachomatis* ДНК (+) виявився в 3,4 більшим ($1,48 \pm 0,16$ пкг/мл), ніж у пацієнтів із *Chlamydia trachomatis* ДНК (–) – $0,14 \pm 0,05$ пкг/мл ($p < 0,01$).

Таким чином, у хворих на САХ із хронічною хламідійною інфекцією в активній фазі порівнюючи з пацієнтами з латентною фазою, виявлено вірогідно більша концентрація специфічних *C. trachomatis*-антитіл класів IgM (у 2,33 раза), IgA (у 3,20 раза), IgG (у 3,19 раза), білку зовнішньої мембрани MOMP (у 2,82 раза), білку теплового шоку HSP-60 (у 2,05 раза) та низькоавідних антитіл (у 2,82 раза).

Проведено дослідження показників експресії TLR9⁺CD123⁺ на моноцитах, лімфоцитах і гранулоцитах периферичної крові здорових осіб та хворих на САХ із латентною та активною фазами хронічної хламідійної інфекції (таблиця 3.2).

Таблиця 3.2

Показники експресії TLR9⁺CD123⁺ на моноцитах, лімфоцитах і гранулоцитах периферичної крові здорових осіб та хворих на САХ із латентною та активною фазами хронічної хламідійної інфекції (M ± m)

Показники (%)		Здорові (n = 20)	Хворі на САХ (n = 75)	
			<i>C. trachomatis</i> ДНК (–) (n = 45)	<i>C. trachomatis</i> ДНК (+) (n = 30)
TLR9 ⁺ CD123 ⁺	моноцити	0,03 ± 0,01	0,06 ± 0,01*	0,10 ± 0,02**
	лімфоцити	0,80 ± 0,12	1,35 ± 0,10*	1,90 ± 0,15*
	гранулоцити	0,014 ± 0,002	0,02 ± 0,003	0,035 ± 0,008**^

Примітка:

1. *– p<0,05; **– p<0,01; *** – p<0,001 – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. ^ – p<0,05; ^^– p<0,01; ^^– p<0,001 – вірогідна різниця між підгрупами хворих

Як видно з поданих даних таблиці 3.2, у хворих на САХ із латентною та активною фазами хронічної хламідійної інфекції рівень експресії TLR9⁺CD123⁺ на моноцитах і лімфоцитах виявився вірогідно вищим, ніж у

здорових осіб. У хворих на САХ з активною фазою хронічної хламідійної інфекції рівень експресії TLR9⁺CD123⁺ був вищим на моноцитах у 1,7 раза ($0,10 \pm 0,02\%$, $p < 0,01$), а на лімфоцитах в 1,4 раза ($1,90 \pm 0,15\%$, $p < 0,05$) порівнюючи з хворими на САХ із латентною фазою хронічної хламідійної інфекції (відповідно: $0,06 \pm 0,01\%$, $1,35 \pm 0,10\%$). На гранулоцитах рівень експресії TLR9⁺CD123⁺ виявився вірогідно більшим тільки у хворих на САХ з активною фазою хронічної хламідійної інфекції ($0,035 \pm 0,008\%$) порівнюючи з хворими з латентною фазою інфекції ($0,02 \pm 0,003\%$, $p < 0,05$) та здоровими особами ($0,014 \pm 0,002\%$, $p < 0,01$).

Таким чином, у хворих на САХ з активною фазою хронічної хламідійної інфекції порівнюючи з хворими на САХ із латентною фазою інфекції, експресія TLR9⁺CD123⁺ на гранулоцитах було вірогідно вищою в 1,75 раза.

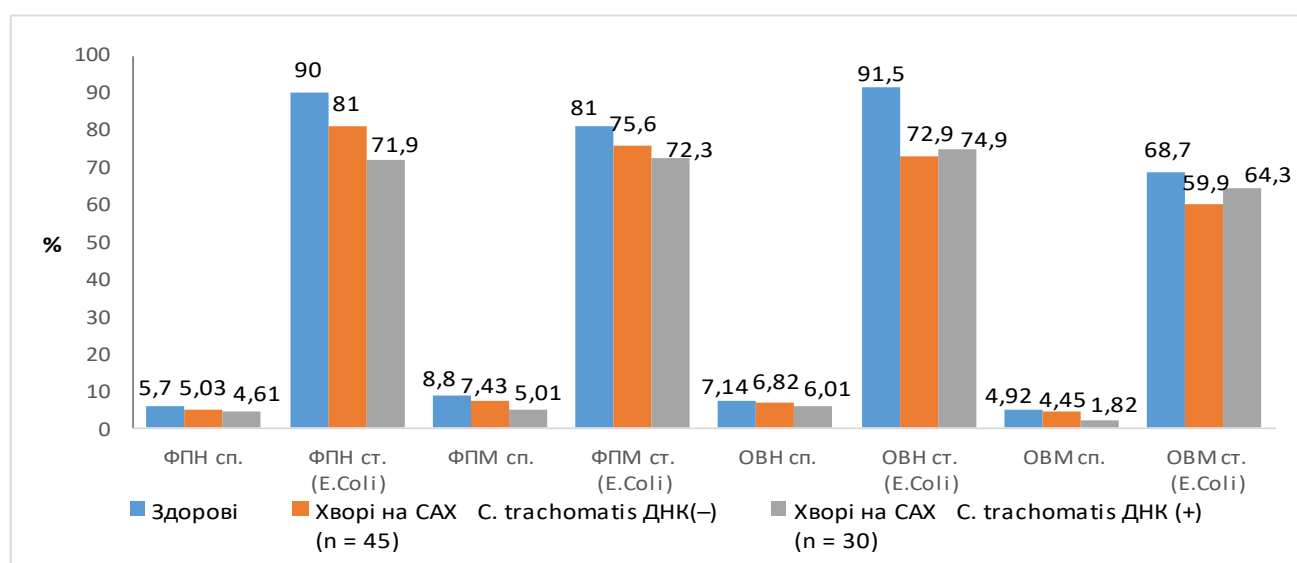


Рис. 3.2 Показники поглинальної та оксидантної активності нейтрофілів і моноцитів периферичної крові здорових осіб та хворих на САХ із латентною та активною фазою хронічної хламідійної інфекції ($M \pm m$)

Проведені дослідження фагоцитарної активності нейтрофілів та моноцитів у хворих на САХ в активній (з ДНК (+) *C. trachomatis*) і латентній (ДНК (-) *C. trachomatis*) фазах хронічної хламідійної інфекції (рис. 3.2)

Як видно з поданих даних рисунку 3.2, у хворих на САХ з *C. trachomatis* ДНК (+) порівнюючи зі здоровими особами було зниження спонтанної та стимульованої захоплюючої здатності нейтрофілів та зниження спонтанної оксидної здатності моноцитів ($p < 0,05$). У хворих на САХ із *C. trachomatis* ДНК (+) порівнюючи з хворими на САХ з *C. trachomatis* ДНК (–) спостерігалось зниження в 1,57 раза ($p < 0,05$) спонтанна і в 1,31 раза ($p < 0,05$) стимульованої захоплюючої здатності нейтрофілів. Спонтанна й стимульована оксидна здатність нейтрофілів виявилася меншою в хворих на САХ з *C. trachomatis* ДНК (+) порівнюючи з хворими САХ з *C. trachomatis* ДНК (–) відповідно в 1,20 і 1,21 раза ($p > 0,05$).

Спонтанно захоплююча ($72,3 \pm 7,09\%$) та оксидна здатність моноцитів ($3,32 \pm 0,53\%$) у хворих на САХ із *C. trachomatis* ДНК (+) була меншою, ніж у здорових осіб (відповідно: $81,0 \pm 8,12\%$ і $55,3 \pm 3,14\%$; $p > 0,05$) і вірогідно не відрізнялася від показників хворих на САХ із *C. trachomatis* ДНК (–).

Таким чином, у всіх хворих на системні аутоімунні хвороби незалежно від активності хламідійної інфекції спостерігалось зниження активності фагоцитозу. У хворих на САХ з активною фазою, порівнюючи з хворими з латентною фазою хронічної хламідійної інфекції, спостерігалось вірогідне зниження спонтанної захоплюючої (у 1,57 раза) й стимульованої захоплюючої (у 1,31 раза) здатності нейтрофілів.

Проведено дослідження рівнів імуноглобулінів класів IgM, IgG, IgA та IgE, циркулюючих імунних комплексів, С3-компонента комплементу, кріоглобулінів, інтерферону альфа, IL2, IL4, IL10 у здорових осіб та хворих на САХ із латентною та активною фазою хронічної хламідійної інфекції (рис. 3.3, 3.4, 3.5).

Як видно з поданих даних рисунку 3.3, у хворих на САХ обидвох дослідних груп концентрація загального IgM вірогідно не відрізнялася, а рівні IgG та IgE були вірогідно вищими порівнюючи зі здоровими особами. Концентрація IgE ($70,9 \pm 6,08$ ум.од.) була в 1,32 раза, а концентрація IgA

($4,02 \pm 0,48$ ум. од.) – у 1,42 раза більшою у хворих на САХ із *C. trachomatis* ДНК (+), ніж у хворих з *C. trachomatis* ДНК (–) (див. рис. 3.3).

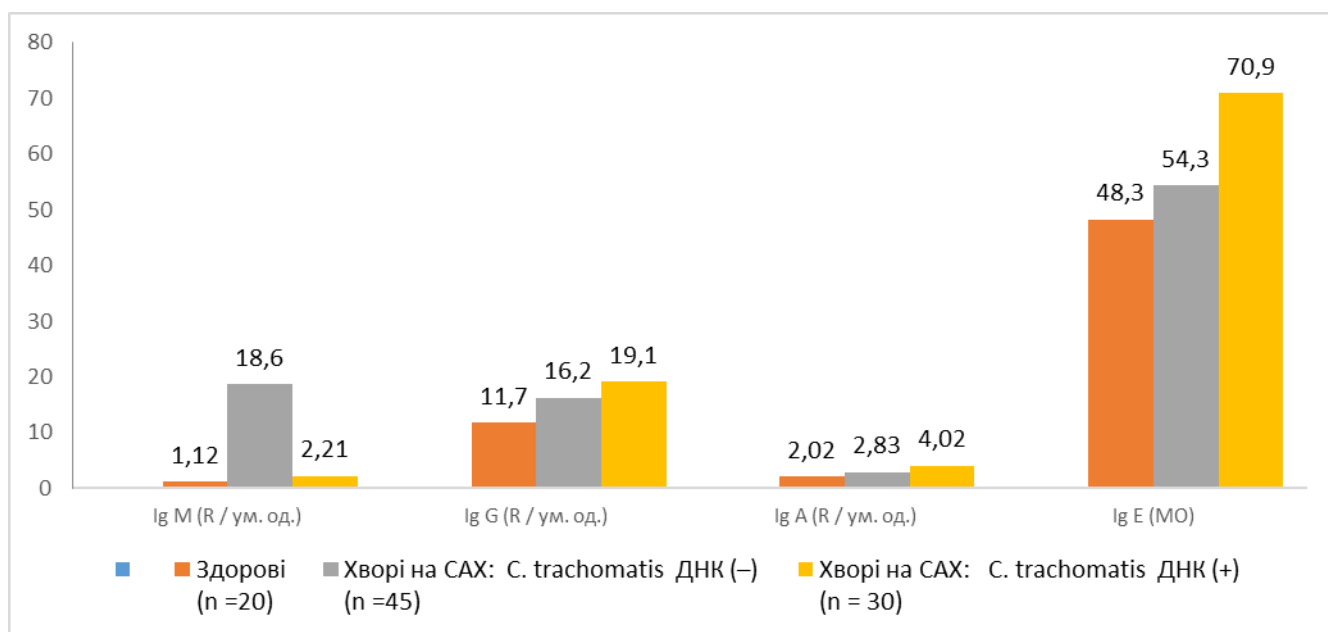


Рис. 3.3 Рівні імуноглобулінів класів М, -G, -А та -Е у здорових осіб та хворих на САХ із латентною та активною фазою хронічної хламідійної інфекції ($M \pm m$)

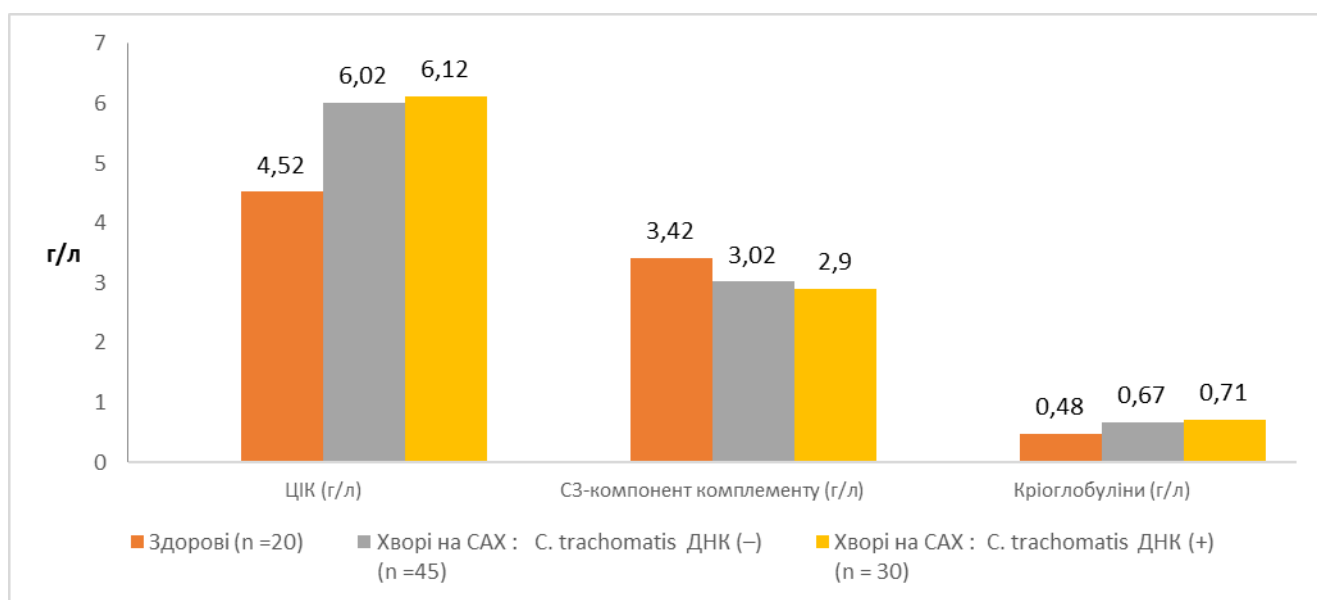


Рис. 3.4 Рівні циркулюючих імунних комплексів, компоненту комплементу С3, кріоглобулінів у здорових осіб та хворих на САХ із латентною та активною фазою хронічної хламідійної інфекції ($M \pm m$)

Вміст ЦІК у всіх хворих на САХ виявився більшим, ніж у здорових осіб, причому в пацієнтів із *C. trachomatis* ДНК (+) він був у 1,33 раза більшим ($6,02 \pm 0,88$ г/л), ніж у здорових осіб ($4,52 \pm 0,48$ г/л), що вірогідно не різнилося з показником у хворих із *C. trachomatis* ДНК (–). Відповідно до концентрації ЦІК спостерігалось зменшення рівня С3-компоненту комплементу ($p > 0,05$), більшою мірою у хворих із *C. trachomatis* ДНК (+), ніж у хворих із *C. trachomatis* ДНК (–). Вміст кріоглобулінів у всіх хворих на САХ мав тенденцію до збільшення ($p > 0,05$) (див. рис. 3.4).

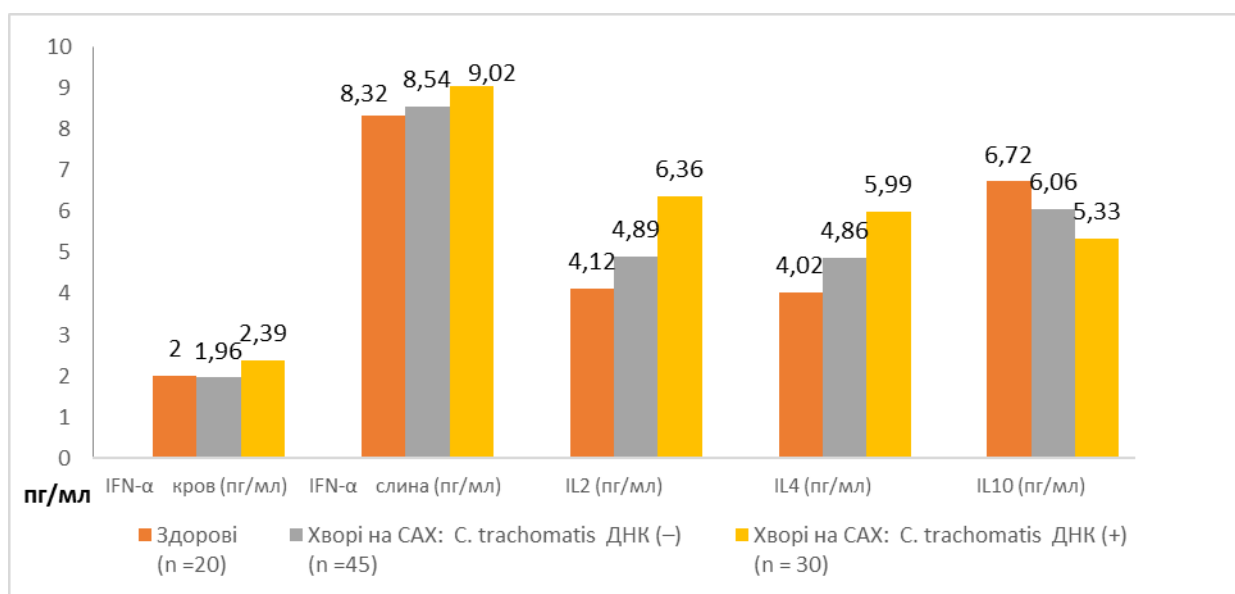


Рис. 3.5 Рівні інтерферону альфа, IL2, IL4, IL10 у здорових осіб та хворих на САХ із латентною та активною фазою хронічної хламідійної інфекції ($M \pm m$)

Концентрація IFN-α в крові і слині в усіх хворих на САХ була більшою ($p > 0,05$), ніж у здорових осіб, причому рівень IFN-α крові із *C. trachomatis* ДНК (+) виявився в 1,22 раза ($p > 0,05$) вищим порівнюючи з хворими із *C. trachomatis* ДНК(–). Концентрація в сироватці крові IL2 у хворих на САХ із *C. trachomatis* ДНК (+) виявилася більшою в 1,31 раза ($6,36 \pm 0,88$ пкг/мл; $p < 0,05$), ніж у хворих на САХ із *C. trachomatis* ДНК (–). Рівень сироваткового IL4 у хворих на САХ із *C. trachomatis* ДНК (+) був більшим ($5,99 \pm 0,66$ пг/мл), ніж у здорових осіб ($4,02 \pm 0,41$ пг/мл; $p < 0,05$) та в 1,23 раза вищим, ніж у хворих на САХ із *C. trachomatis* ДНК (–) ($p > 0,05$).

Вміст IL10 мав чітку тенденцію до зниження, особливо в хворих із *C. trachomatis* ДНК (+), що виявилося в 1,13 раза меншим ($p > 0,05$), ніж у хворих на САХ із *C. trachomatis* ДНК (–) (див. рис. 3.5.).

Таким чином у хворих на САХ із *C. trachomatis* ДНК(+) порівнюючи з хворими на САХ із *C. trachomatis* ДНК(–) спостерігалися більш значущі імунологічні порушення гуморальної ланки імунної системи у вигляді вірогідного підвищення концентрації загальних імуноглобулінів класів IgE, IgA на тлі тенденції до збільшення рівня IgG та IgM, ЦІК, криоглобулінів. Рівень IL2 був вірогідно більшим у 1,31 раза у хворих на САХ із *C. trachomatis* ДНК(+), ніж у хворих на САХ із *C. trachomatis* ДНК(–) на тлі дещо більшого у вмісту IL4 та меншого рівня IL10, незначного підвищення концентрації IFN- α (у крові) та зниження рівня С3-компоненту комплементу.

Таблиця 3.3

**Показники лімфограми та активізаційних маркерів лімфоцитів
у здорових осіб та хворих на САХ з активною фазою
хронічної хламідійної інфекції ($M \pm m$)**

Показники (%)	Здорові (n = 20)	Хворі на САХ (n = 75)	
		<i>C. trachomatis</i> ДНК (–) (n = 45)	<i>C. trachomatis</i> ДНК (+) (n = 30)
CD3 ⁺ -лімфоцити	68,3 \pm 5,10	64,7 \pm 6,08	71,9 \pm 6,98
CD3 ⁺ /4 ⁺ -лімфоцити	36,3 \pm 3,26	40,9 \pm 4,11	41,8 \pm 3,91
CD3 ⁺ /8 ⁺ -лімфоцити	20,6 \pm 2,91	22,3 \pm 2,43	25,3 \pm 3,92
CD19 ⁺ -лімфоцити	11,7 \pm 2,67	13,9 \pm 2,77	14,3 \pm 2,44
CD16 ⁺ /56 ⁺ -лімфоцити	9,77 \pm 1,49	9,96 \pm 1,28	14,3 \pm 1,12 [^]
CD25 ⁺ -лімфоцити	9,50 \pm 1,47	10,8 \pm 1,65	12,3 \pm 2,24
CD3 ⁺ HLA DR ⁺ -лімфоцити	15,6 \pm 2,51	16,9 \pm 2,56	19,3 \pm 3,03
CD4 ⁺ 25 ⁺ -лімфоцити	8,29 \pm 1,09	7,89 \pm 1,02	6,02 \pm 1,01

Примітка:

1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,001$ – вірогідна різниця хворих на СЧВ порівнюючи з хворими на РА

Проведено аналіз показників лімфограми та активізаційних маркерів лімфоцитів у здорових осіб та хворих на САХ з активною фазою хронічної хламідійної інфекції (таблиця 3.3).

Як видно з поданих даних таблиці 3.3, у хворих на САХ із *C. trachomatis* ДНК (+) порівнюючи з пацієнтами із *C. trachomatis* ДНК (–) спостерігалось дещо більша відносна кількість Т-, В-лімфоцитів, активованих лімфоцитів (CD25⁺, CD3⁺HLA DR⁺). Число CD4⁺-лімфоцитів у хворих на САХ із *C. trachomatis* ДНК (+) мало тенденцію до збільшення (41,8±3,91%) порівнюючи зі здоровими особами (36,3±3,26%, $p<0,05$) та вірогідно не відрізнялося від показників хворих із *C. trachomatis* ДНК (–). Кількість CD8⁺-лімфоцитів у цих хворих виявилася також дещо збільшеною (25,3±3,92%) порівнюючи зі здоровими особами (20,6±2,91, $p<0,05$) та хворими із САХ із *C. trachomatis*. ДНК (–) (22,3±2,43, $p<0,05$). Кількість НК-клітин виявилось в 1,45 раза більшою ($p<0,05$) у хворих на САХ із *C. trachomatis* ДНК (+) (14,3±1,12%) порівнюючи з хворими на САХ із *C. trachomatis* ДНК (–) (9,96±1,28%). Число CD4⁺25⁺-регуляторних клітин у хворих із *C. trachomatis* ДНК (+) була дещо меншою (6,02±1,01%) порівнюючи зі здоровими особами (8,29±1,09%, $p<0,05$) та в 1,31 раза меншим, ніж у хворих із *C. trachomatis* ДНК (–) (7,89±1,02%, $p<0,05$).

Таким чином, у хворих на САХ з активною фазою порівнюючи з хворими з латентною фазою хронічної хламідійної інфекції спостерігалось вірогідне збільшення в 1,45 раза числа CD16⁺56⁺-лімфоцитів.

3.3 Імунні та імунозалежні молекулярно-генетичні механізми перебігу системних васкулітів та ревматоїдного артриту в пацієнтів з активованою фазою хронічної хламідійної інфекції

Метод молекулярної діагностики є «золотим стандартом» для діагностики хламідіозу в усьому світі. Хламідійна інфекція сприяє продукції аутоантитіл, у т. ч. до HSP60, що може сприяти формуванню аутоагресії і

викликати розвиток як органоспецифічних, так і органонеспецифічних аутоімунних хвороб.[8]

З використанням методу полімеразної ланцюгової реакції всі хворі на САХ були поділені на ДНК (–) *C. trachomatis* (45 хворих) і ДНК (+) *C. trachomatis* (30 хворих), з яких хворі на СЧВ становили – 2 особи, хворі на СВ – 12 осіб, хворі на РА – 18 осіб, хворі на ПХ – 2 особи. У зв'язку з тим, що кількість хворих на СЧВ і ПХ не були статистично вірогідними, ми не брали їх до обрахунку.

Як видно з поданих даних рисунку 3.6, ДНК *Chlamydia trachomatis* була ідентифікована одночасно в крові та слині – в одного (3,3%) хворого, одночасно в слині та зішкрібах слизових у трьох (10,0%) та тільки в зішкрібах слизових – у 26 (86,7%). Серед хворих на системні васкуліти активна фаза хронічної хламідійної інфекції була діагностована у 12 (41,4%) випадків, а у хворих на ревматоїдний артрит – в 18 (51,4%) випадків.



Рис. 3.6 Результати полімеразної ланцюгової реакції щодо виявлення ДНК *Chlamydia trachomatis* у слині, зішкрібах слизових і крові хворих на СВ, РА з латентною та активною фазою хронічної хламідійною інфекцією ($M \pm m$)

Проведено дослідження рівнів специфічних антихламідійних антитіл, їх авідності та гуморальних маркерів хламідійної інфекції у хворих на системні васкуліти та ревматоїдний артрит в активній фазі хламідійної інфекції та здорових осіб (див. рис. 3.7; 3.8; 3.9).

Як видно з поданих даних рисунку 3.7, у хворих на СВ та РА із *C. trachomatis* ДНК (+) рівень специфічних імуноглобулінів усіх класів був вірогідно більшим, ніж у здорових осіб. Так, концентрація IgM *C. trachomatis* у хворих на СВ виявилася в 1,26 раза, IgA, IgG – відповідно в 1,29 в 1,24 раза більшою ($p>0,05$), ніж у хворих на РА із *C. trachomatis* ДНК (+).

Вміст основного білку зовнішньої мембрани (MOMP) *C. trachomatis* у хворих на СВ виявився в 1,66 раза більшим ($0,58\pm0,11$ пг/мл), ніж у хворих на РА ($0,35\pm0,12$ пг/мл, $p<0,05$). Білки теплового шоку HSP-60 були вірогідно високими у хворих на СВ ($1,29\pm0,21$ пг/мл) порівнюючи зі здоровими особами ($0,33\pm0,12$, $p<0,05$) та більшими в 1,77 раза порівнюючи з хворими на РА ($0,73\pm0,15$ пг/мл, $p<0,05$) (див. рис. 3.8).

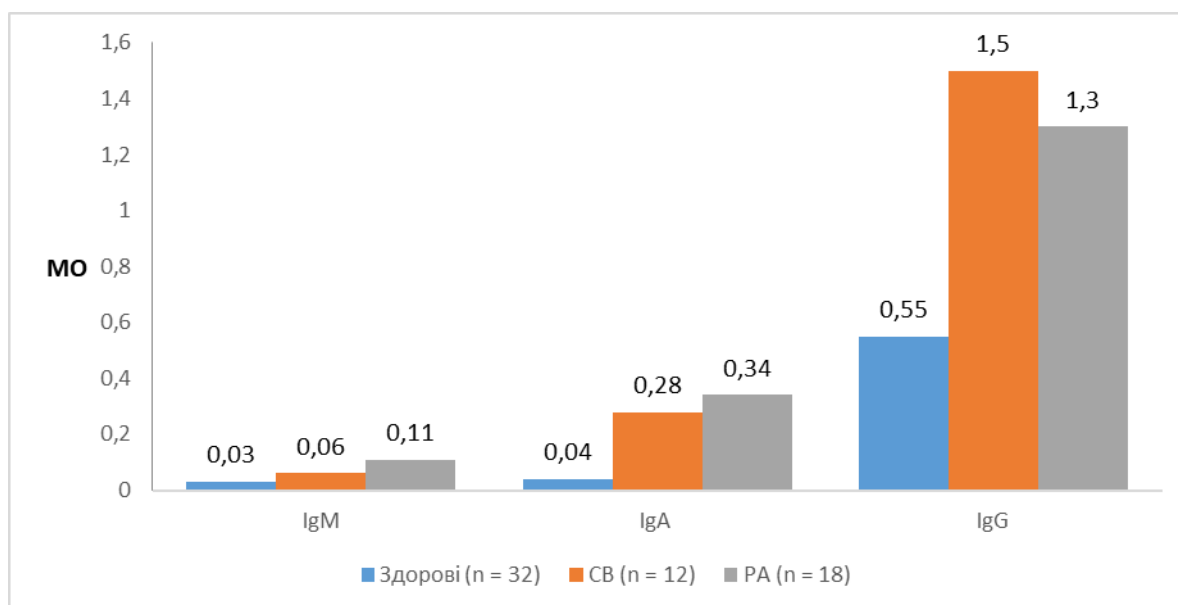


Рис. 3.7 Особливості рівнів специфічних антихламідійних антитіл у хворих на системні васкуліти та ревматоїдний артрит в активній фазі хламідійної інфекції та здорових осіб ($M\pm m$)

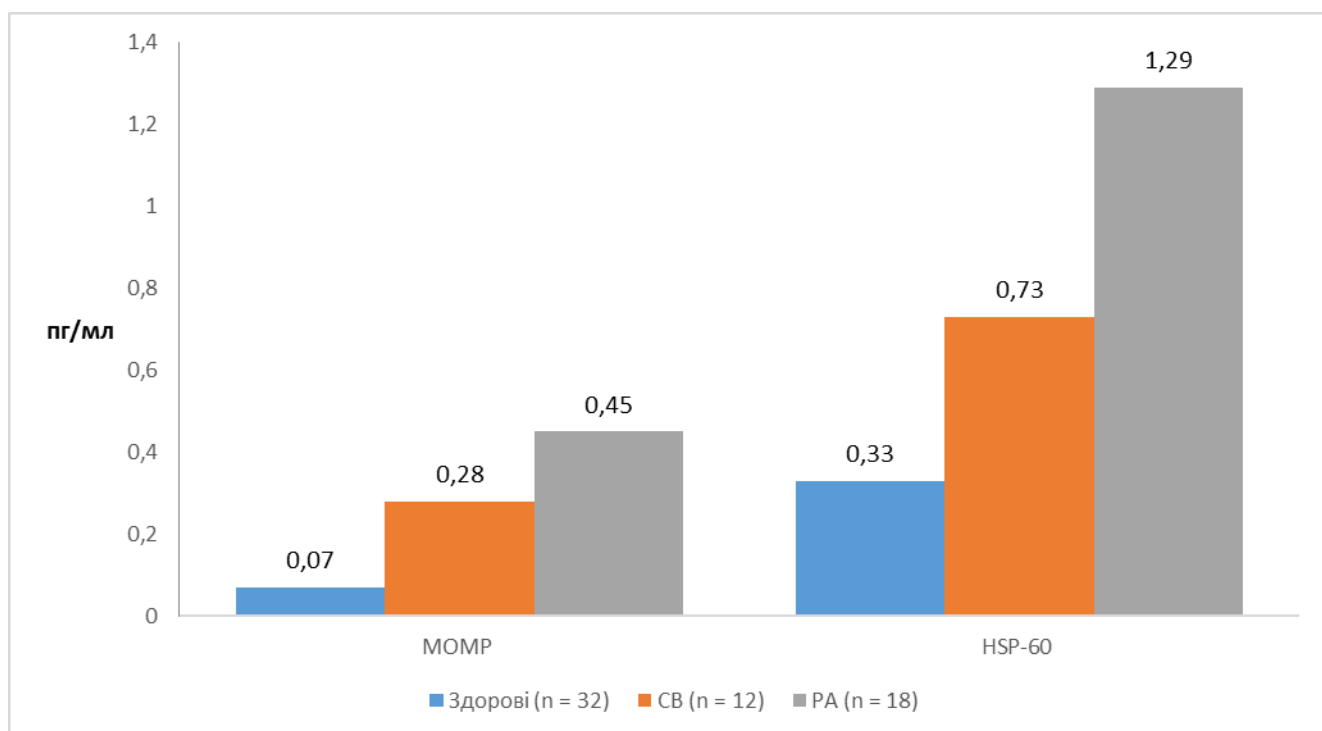


Рис. 3.8 Особливості рівнів гуморальних маркерів хламідійної інфекції у хворих на системні васкуліти та ревматоїдний артрит в активній фазі хламідійної інфекції та здорових осіб ($M \pm m$)

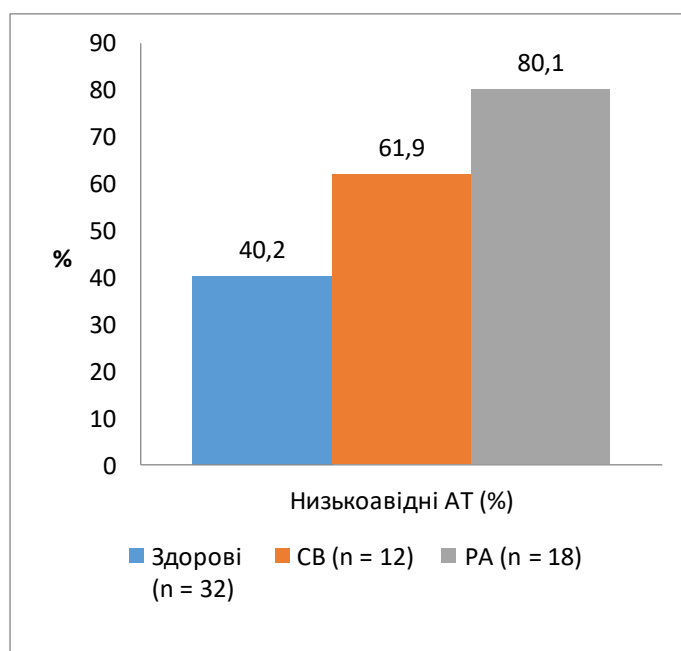


Рис. 3.9 Особливості авідності хламідійної інфекції у хворих на системні васкуліти та ревматоїдний артрит в активній фазі хламідійної інфекції та здорових осіб ($M \pm m$)

Як видно з рисунку 3.9, рівень низькоавідних антитіл у хворих на СВ із *C. trachomatis* ДНК (+) була в 1,99 раза більшою ($80,1 \pm 6,32\%$), ніж у здорових осіб ($40,2 \pm 9,32\%$, $p < 0,01$) і в 1,29 раза більшою, ніж у хворих на РА із *C. trachomatis* ДНК (+) ($61,9 \pm 5,12\%$, $p < 0,05$).

Таблиця 3.4

Показники експресії TLR9⁺CD123⁺ в моноцитах, лімфоцитах і гранулоцитах і периферійної крові здорових осіб та хворих на системні васкуліти і ревматоїдний артрит в активній фазі хламідійної інфекції ($M \pm m$)

Показники (%)		Здорові (n = 20)	Хворі на САХ із ДНК (+) <i>Chlamydia trachomatis</i> (n = 30)	
			СВ (n = 12)	РА (n = 18)
TLR9 ⁺ CD123 ⁺	моноцити	$0,03 \pm 0,01$	$0,07 \pm 0,02^*$	$0,06 \pm 0,01^*$
	лімфоцити	$0,80 \pm 0,12$	$1,25 \pm 0,15^*$	$1,15 \pm 0,10^*$
	гранулоцити	$0,014 \pm 0,002$	$0,035 \pm 0,004^*$	$0,025 \pm 0,002^{^*}$

Примітка:

1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,001$ – вірогідна різниця хворих на СЧВ порівнюючи з хворими на РА

Таким чином, у хворих на СВ із *C. trachomatis* ДНК (+), порівнюючи з хворими на РА із *C. trachomatis* ДНК (+) був більшим рівень низькоавідних антитіл (у 1,29 раза; $p < 0,05$), основного білку зовнішньої мембрани (в 1,66 раза; $p < 0,05$) та білку теплового шоку HSP-60 (у 1,77 раза; $p < 0,05$).

Проведено дослідження експресії TLR9⁺ на моноцитах, лімфоцитах і гранулоцитах периферичної крові здорових осіб та хворих на СВ і РА в активній фазі хламідійної інфекції (таблиця 3.4).

Як видно з поданих даних (табл. 3.4), рівень експресії TLR9⁺ в мононуклеарах та гранулоцитах хворих на СВ і РА виявилася вірогідно

більшим, ніж у здорових осіб ($p < 0,05$). Рівень експресії TLR9⁺ в гранулоцитах у хворих на СВ ($0,035 \pm 0,004\%$) був вірогідно вищим (у 1,40 раза), ніж у хворих на РА ($0,025 \pm 0,002\%$, $p < 0,05$).

Таким чином, у хворих на РА і СВ з активною фазою хронічної хламідійної інфекції виявлено вірогідно високий рівень експресії TLR9⁺ в лімфоцитах, моноцитах і на гранулоцитах, причому у хворих на СВ рівень експресії TLR9⁺ був вірогідно вищим у 1,40 раза в гранулоцитах, ніж у хворих на РА із *Chlamydia trachomatis* ДНК (+).

Проведено дослідження поглинальної та оксидної активності нейтрофілів і моноцитів периферичної крові здорових осіб та хворих на СВ і РА в активній фазі хламідійної інфекції (таблиця 3.5).

Таблиця 3.5

Показники поглинальної та оксидантної активності нейтрофілів і моноцитів периферичної крові здорових осіб та хворих на СВ і РА в активній фазі хламідійної інфекції ($M \pm m$)

Показники	Здорові (n = 20)	Хворі на САХ з ДНК (+) <i>Chlamydia trachomatis</i> (n = 30)	
		СВ (n = 12)	РА (n = 18)
ФПН сп.	$5,70 \pm 0,48$	$5,13 \pm 0,61$	$4,59 \pm 0,73$
ФПН ст. (<i>E. coli</i>)	$90,0 \pm 8,34$	$69,0 \pm 7,04$	$73,2 \pm 6,21$
ФПМ сп.	$8,80 \pm 1,86$	$4,92 \pm 0,51^*$	$5,17 \pm 1,06^*$
ФПМ ст. (<i>E. coli</i>)	$81,0 \pm 8,12$	$71,0 \pm 5,31$	$74,2 \pm 4,96$
ОВН сп.	$7,14 \pm 2,21$	$5,78 \pm 1,47$	$6,23 \pm 1,11$
ОВН ст. (<i>E. coli</i>)	$91,5 \pm 5,51$	$71,6 \pm 8,78$	$74,9 \pm 7,38$
ОВМ сп.	$4,92 \pm 1,54$	$2,09 \pm 0,45^*$	$1,91 \pm 0,33^*$
ОВМ ст. (<i>E. coli</i>)	$68,8 \pm 5,32$	$59,9 \pm 6,54$	$66,2 \pm 5,77$

Примітка:

1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,001$ – вірогідна різниця хворих на СЧВ порівнюючи з хворими на РА

Як видно з поданих даних (див. таб. 3.5), спонтанна і стимульована захоплююча та оксидативна здатність нейтрофілів була низькою як у хворих на СВ, так в і хворих на РА та вірогідно не відрізнялися від здорових осіб. У хворих на СВ і РА спонтанна захоплююча й оксидативна здатність моноцитів були нижчими, ніж у здорових осіб ($p < 0,05$) та вірогідно не різнилися між собою ($p > 0,05$). У хворих на СВ фагоцитарна активність моноцитів і нейтрофілів виявилася більш пригніченою, ніж у хворих на РА.

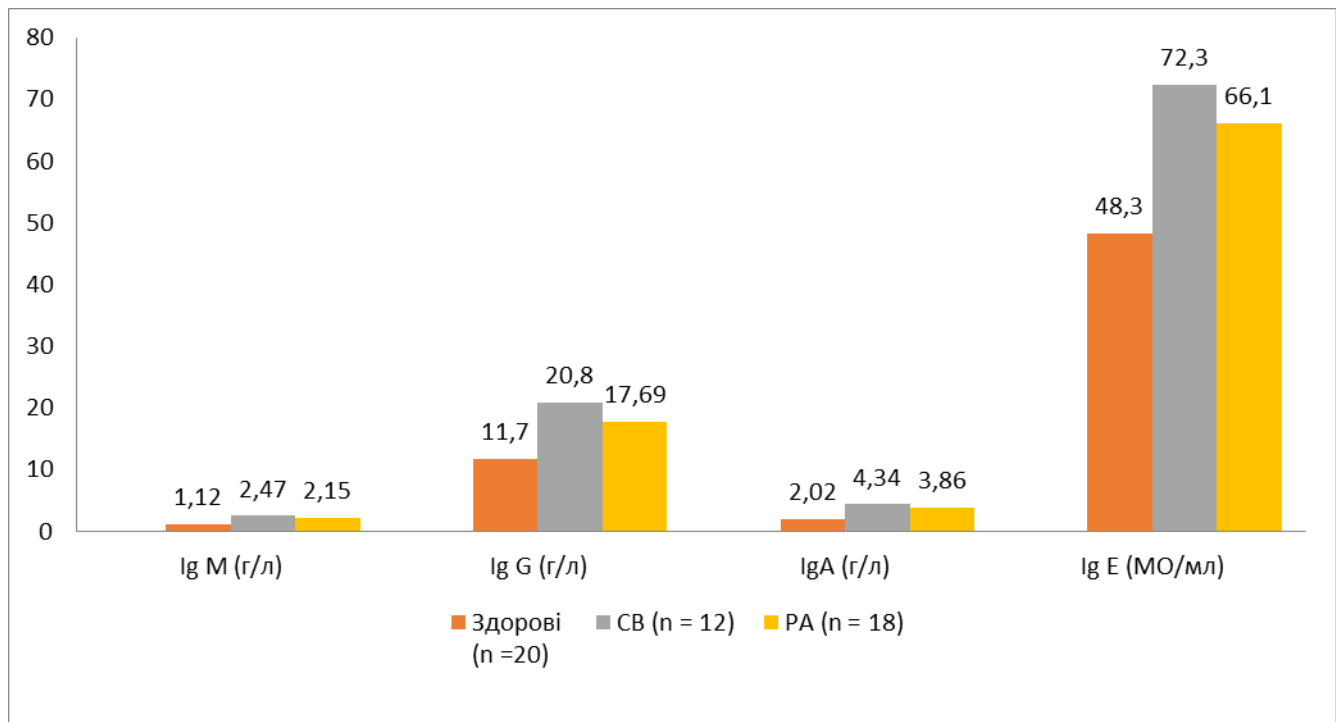


Рис. 3.10 Вміст загальних імуноглобулінів класів IgM, IgA та IgG у сироватці крові хворих на СВ і РА з активною фазою хронічної хламідійної інфекції ($M \pm m$)

Таким чином, у хворих на СВ порівнюючи з хворими на РА з активною фазою хронічної хламідійної інфекції виявлено більш значущі зміни фагоцитарної ланки імунної системи, а саме: зниження спонтанної захоплюючої й оксидативної здатності моноцитів.

Проведено дослідження вмісту загальних імуноглобулінів класів IgM, IgA та IgG, ЦІК, С3-компоненту комплементу, кріоглобулінів, IFN- α , IL2, IL4, IL10 у сироватці крові хворих на СВ і РА з активною фазою хронічної хламідійної інфекції.

Як видно з поданих даних (див. рис. 3.10), у хворих двох дослідних груп концентрація загальних імуноглобулінів класів IgG й IgE була вища у хворих на СВ та РА порівнюючи зі здоровими особами та хворими на РА ($p < 0,05$).

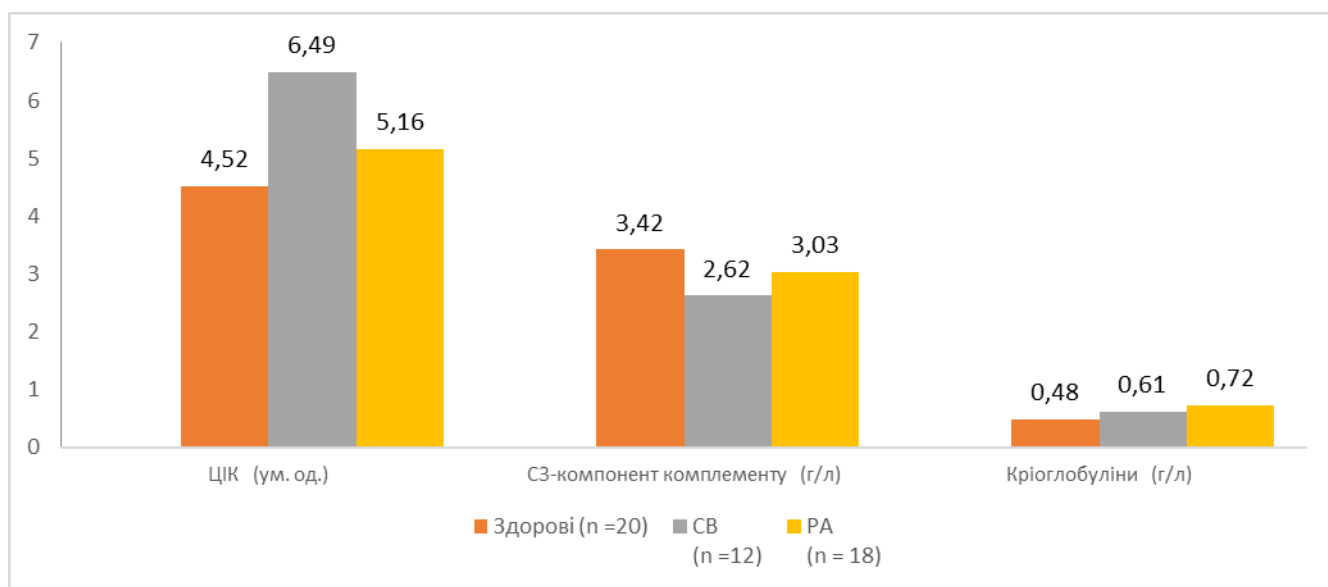


Рис. 3.11 Вміст ЦІК, С3-компоненту комплементу, кріоглобулінів у сироватці крові хворих на СВ і РА з активною фазою хронічної хламідійної інфекції ($M \pm m$)

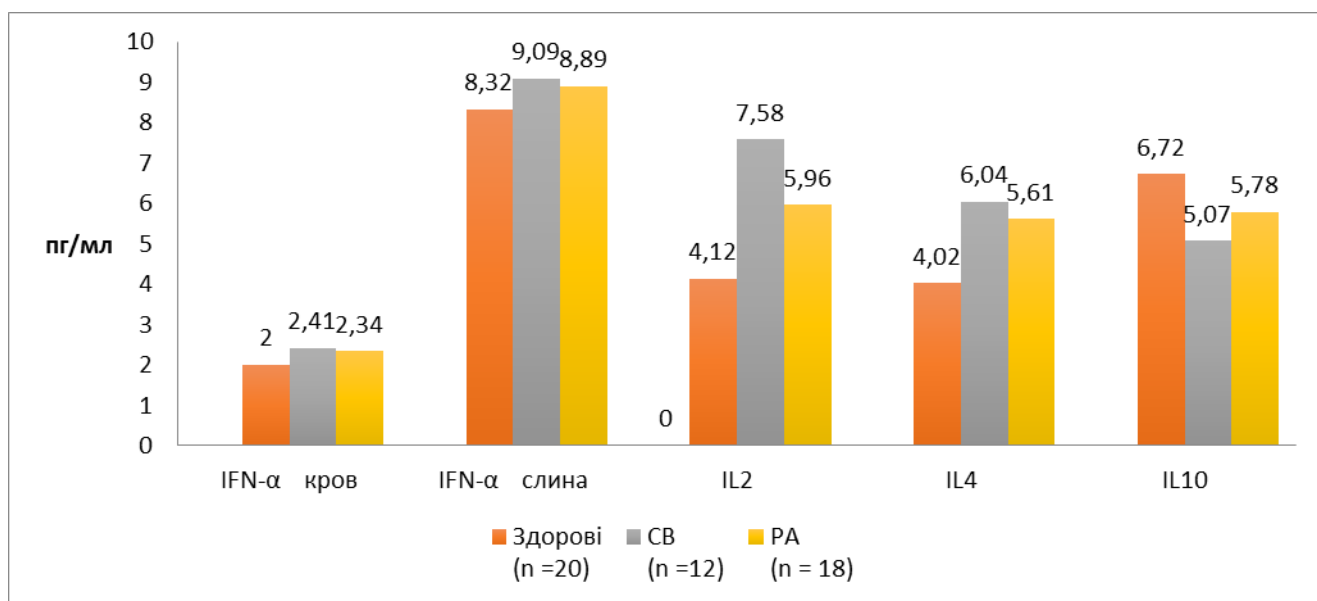


Рис. 3.12 Вміст IFN-α, IL2, IL4, IL10 у сироватці крові хворих на СВ і РА з активною фазою хронічної хламідійної інфекції ($M \pm m$)

У хворих на СВ рівень ЦІК виявився вищим ($6,63 \pm 0,98$ г/л) порівнюючи із здоровими особами ($4,52 \pm 0,48$ г/л) та в 1,26 раза більшим ($5,66 \pm 0,45$ г/л) порівнюючи з хворими на РА ($p > 0,05$). Вміст С3-компоненту комплементу був зниженим більшою мірою (в 1,16 раза) у хворих на СВ порівнюючи з хворими на РА ($p > 0,05$) (див. рис. 3.11).

Порівнюючи зі здоровими особами концентрація IFN- α в крові і слині вірогідно не відрізнялася, а концентрація IL4 була дещо підвищеною, IL10 – зниженою, більшою мірою у хворих на СВ. У хворих на СВ вміст IL2 сироватці крові виявився в 1,29 раза вищим, ніж у хворих на РА із *C. trachomatis* ДНК (+) (див. рис. 3.12) [25].

Таким чином, у хворих на СВ з активною фазою хронічної хламідійної інфекції порівнюючи з хворими на РА виявлено дещо більші концентрації загальних імуноглобулінів класів IgG й IgE, ЦІК (у 1,26 раза), IL2 (в 1,29 раза) на тлі зниженого рівня С3-компонент комплементу, IL10 ($p > 0,05$).

Проведено дослідження показників популяційного та субпопуляційного складу лімфоцитів у здорових осіб та хворих на СВ і РА з активною фазою хронічної хламідійної інфекції (таблиця 3.6).

Таблиця 3.6

**Показники популяційного та субпопуляційного складу лімфоцитів
у здорових осіб та хворих на СВ і РА
з активною фазою хронічної хламідійної інфекції ($M \pm m$)**

Показники (%)	Здорові (n = 20)	Хворі на САХ із ДНК (+) <i>Chlamydia trachomatis</i> (n = 30)	
		СВ (n = 12)	РА (n = 18)
CD3 ⁺ -лімфоцити	$68,3 \pm 5,10$	$69,8 \pm 4,45$	$70,1 \pm 4,23$
CD3 ⁺ /4 ⁺ -лімфоцити	$36,3 \pm 3,26$	$41,3 \pm 2,03$	$40,9 \pm 4,09$
CD3 ⁺ /8 ⁺ -лімфоцити	$20,6 \pm 2,91$	$25,6 \pm 3,91$	$24,1 \pm 3,11$

Продовження таблиці 3.6

CD19 ⁺ -лімфоцити	11,7 ± 2,67	15,2 ± 3,89	12,9 ± 3,05
CD16 ⁺ /56 ⁺ -лімфоцити	9,77 ± 1,49	14,8 ± 1,51*	12,9 ± 1,58
CD25 ⁺ -лімфоцити	9,50 ± 1,47	12,4 ± 2,03	11,9 ± 2,07
CD3 ⁺ HLA DR ⁺ -лімфоцити	15,6 ± 2,51	19,9 ± 3,12	16,8 ± 2,11
CD4 ⁺ /25 ⁺ -лімфоцити	8,29 ± 1,09	6,07 ± 2,12	7,02 ± 1,24

Примітка:

1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ ^ – $p < 0,001$ – вірогідна різниця хворих на СЧВ порівнюючи з хворими на РА

Як видно з даних таблиці 3.6, у хворих на СВ і РА відносна кількість Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій вірогідно не відрізнялася від показників здорових осіб та не різнилася між собою. Число CD19⁺-лімфоцитів у хворих на СВ (15,2±3,89%) виявилася більшою в 1,29 раза порівнюючи зі здоровими (11,7±2,67%, $p > 0,05$) та в 1,18 раза більшим порівнюючи із хворими на РА (12,9±3,05%, $p > 0,05$). У хворих на СВ порівнюючи з хворими на РА був у 1,15 раза більший вміст CD16⁺/56⁺-лімфоцитів на тлі зниженого числа CD4⁺/25⁺-лімфоцитів ($p > 0,05$) як у хворих на РА, так і у хворих на СВ.

Висновки до розділу 3

У результаті проведених експериментальних досліджень встановлено, що культивованій штам *S. trachomatis* Ugc показав чітку антиапоптозну дію, що зумовлено максимальним споживанням поживних речовин клітинами в період інтенсивної метаболічної активності та бінарного розподілу ретикулярних тілець *S. trachomatis*. При моделюванні персистентної хламідійної інфекції *in vitro* було підтверджено, що додавання пеніциліну в поживне середовищі сприяло утворенню атипових форм *S. trachomatis*, які були неінфекційними, але життєздатними, могли реорганізуватися в типові елементарні та ретикулярні тільця з наступним розвитком маніфестної

інфекції, ступінь вираженості якої залежав від патогенного потенціалу мікроорганізму.

Поширеність активованої форми хронічної хламідійної інфекції (*Chlamydia trachomatis*) у хворих на САХ становила 40,0%, частіше зустрічалась серед чоловіків (60,0 %) та хворих на ревматоїдний артрит (51,4%). ДНК *Chlamydia trachomatis* частіше визначалася в зішкрібках слизових (86,7%). У хворих на САХ із хронічною хламідійною інфекцією в активній фазі порівнюючи з пацієнтами з латентною фазою, виявлено вірогідно більша концентрація специфічних *C. trachomatis*-антитіл класів IgM (у 2,33 рази), IgA (у 3,20 рази), IgG (у 3,19 рази), білку зовнішньої мембрани MOMP (у 2,82 рази), білку теплового шоку HSP-60 (у 2,05 рази) та низькоавідних антитіл (у 2,82 рази); вища ($p<0,05$) в 1,75 рази експресія TLR9⁺ на гранулоцитах, особливо у хворих на СВ; зниження ($p<0,05$) спонтанної захоплюючої (у 1,57 рази) і стимульованої захоплюючої (у 1,31 рази) здатності нейтрофілів; більша ($p<0,05$) концентрація IgA в 1,42 рази, IgE – в 1,31 рази, IL2 – в 1,31 рази. Більш значущі зміни вказаних показників були зафіксовані у хворих на СВ, порівнюючи з хворими на РА.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях автора: [21, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 32, 36, 37, 39, 58, 151]

РОЗДІЛ 4

ІМУННІ ТА ІМУНОЗАЛЕЖНІ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ПЕРЕБІГУ СИСТЕМНИХ АУТОІМУННИХ ХВОРОБ НА ТЛІ АКТИВНОЇ ФАЗИ ХРОНІЧНОЇ HSV $\frac{1}{2}$ -ІНФЕКЦІЇ

4.1 Імунні та імунозалежні молекулярно-генетичні механізми перебігу системних аутоімунних хвороб у пацієнтів з активованою фазою хронічної HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції

Метою цього розділу було вивчення імунозалежних механізмів та молекулярно-генетичних особливостей у хворих на системні аутоімунні хвороби (САХ) на тлі активованої фази хронічної HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції та оцінити ефективність терапії супроводу при цьому [34].

Усім хворим на САХ проведено ідентифікацію ДНК HSV $\frac{1}{2}$ з використанням полімеразної ланцюгової реакції одночасно в трьох біосередовищах (кров, слина, букальний зішкріб). Серед 380 хворих на САХ у 87 (22,8%) була ідентифікована ДНК HSV $\frac{1}{2}$ у різних біосередовищах (Рис. 4.1). Серед пацієнтів, які склали групу хворих із HSV $\frac{1}{2}$ ДНК (+) було – 16 (35,6%) чоловіків, 29 (64,4%) – жінок, віком 18–62 роки (середній вік хворих становив – $40,1 \pm 7,9$ років). Звертає на себе увагу, що більша частина хворих відносилася до ранньої та основної працездатної вікової групи 22–44 роки (відповідно 62,6%).

Клінічна картина хронічної персистенції HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції в активній фазі у хворих на САХ характеризувалася наявністю специфічних герпетичних висипань частіше на шкірі обличчя, на губах, слизових оболонках носа, рота (афтозний стоматит, гінгівіт, глосит тощо), геніталій (генітальний герпес), органу зору (офтальмогерпес), часто з набряковим синдромом; нейропатії (у процес частіше залучалися вестибулярний, трійчастий, лицевий та під'язиковий нерви). Окрім цього, у пацієнтів спостерігалися субфебрилітет/рідше гарячка, біль голови, посилення

артралгії, міалгії, загальна слабкість, підвищена втомлюваність, схильність до частих інфекційних захворювань

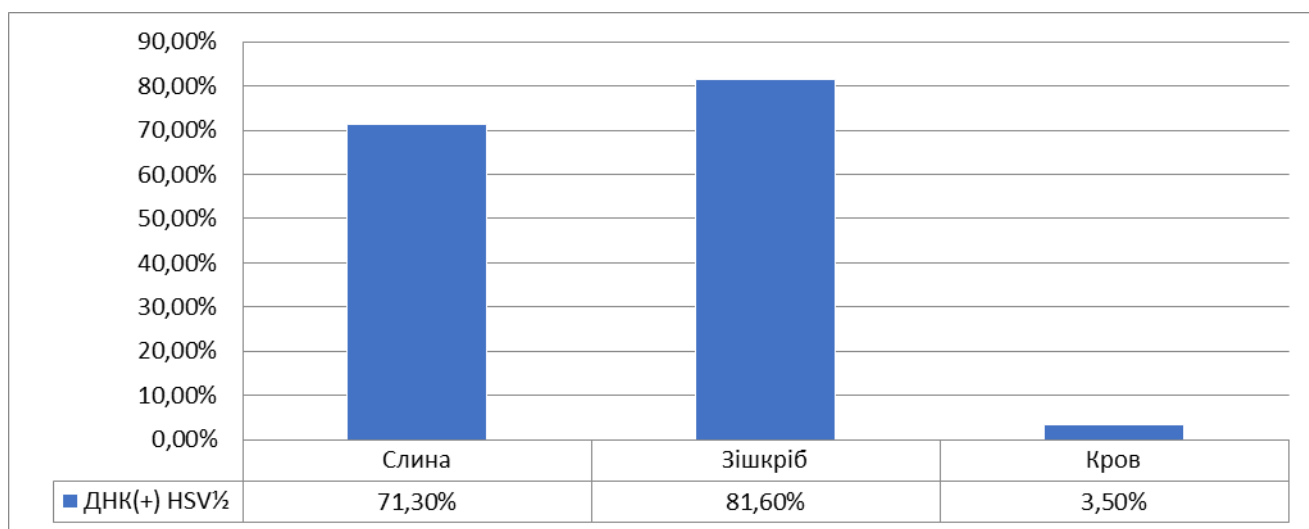
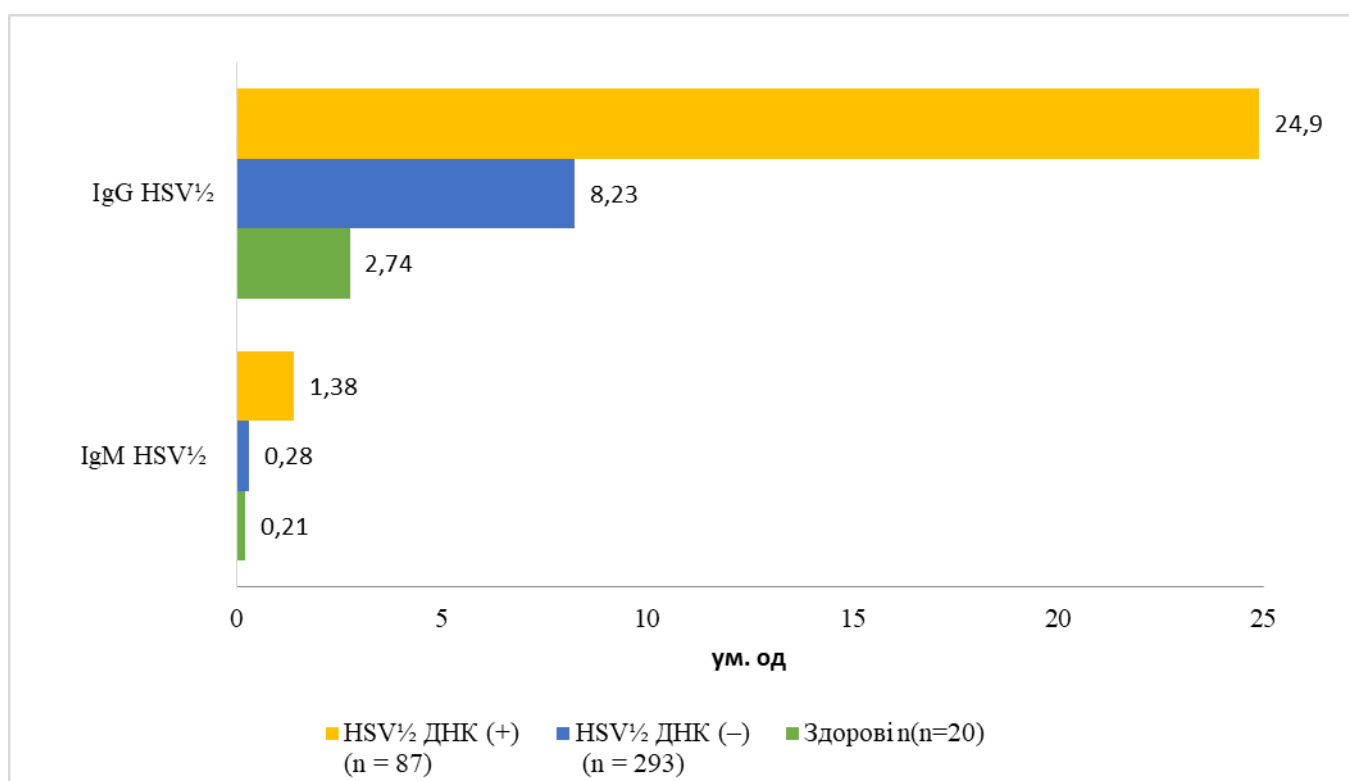


Рис. 4.1 Показники виявлення специфічної ДНК (%) HSV $\frac{1}{2}$ у слині, зішкрібах із місць уражень і крові хворих на САХ з активною фазою хронічної HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції (X2)

Проведені розрахунки вказують на те, що найчастіше ДНК HSV $\frac{1}{2}$ виявлялась у букальному зішкрібі (81,6%) та в слині (71,3%), рідко – у крові (3,5%). ДНК HSV $\frac{1}{2}$ ізольовано в певному біосередовищі виявлялася в 40 (46,0%) хворих, а саме: тільки в слині – в 16 хворих (18,4%), тільки в зішкрібах слизових – у 24 (27,6%) хворих. У 47 (54,1%) хворих ДНК HSV $\frac{1}{2}$ була ідентифікована в різних комбінаціях: слина+букальний зішкріб=44 (50,6%), слина+букальний зішкріб + кров=2 (2,3%), булакальний зішкріб+кров=1 (1,2%).

Отже, активна фаза хронічної HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції була виявлена у 22,8% у хворих на САХ з ідентифікацією ДНК HSV $\frac{1}{2}$ в букальному зішкрібі (81,6%) та в слині (71,3%), рідко – у крові (3,5%). Частіше ДНК HSV $\frac{1}{2}$ виявлялася одночасно в кількох біосередовищах (54,1%), рідше – в одному біосередовищі (тільки в слині – 18,4%, тільки в букальному зішкрібі – 27,6% хворих) [255].

Усім хворим проведено обстеження на наявність специфічних HSV $\frac{1}{2}$ -антитіл – імуноглобуліни IgM та IgG, які сприяють обмеженню генералізації інфекції та нейтралізації вірусу. Встановлено, що імуноглобуліни IgG підтримують інфекцію в латентному стані. Результати аналізу в усіх досліджуваних групах хворих протестовані відносно оцінки нормальності статистичного розподілу показників (R) і представлені в умовних одиницях (ум. од.) (рис. 4.2).



Примітка:

1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,001$ вірогідна різниця між підгрупами хворих

Рис. 4.2 Вміст специфічних імуноглобулінів класів IgM та IgG у сироватці крові хворих із латентною та активною фазою хронічної (M \pm m)

Як видно з поданих даних рисунку 4.2, у 87 (22,8%) хворих на САХ визначені високі концентрації специфічних імуноглобулінів (IgM HSV $\frac{1}{2}$ та IgG HSV $\frac{1}{2}$): рівень IgM HSV $\frac{1}{2}$ виявився в 6,57 раза ($p < 0,01$), а рівень IgG HSV $\frac{1}{2}$ – у 9,09 вищим ($p < 0,001$), ніж у здорових осіб.

Таким чином, синдром активованої HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції виявлений у 22,8% хворих на САХ, частіше у чоловіків (64,4 %), з переважною ідентифікацією ДНК-HSV $\frac{1}{2}$ в букальному зішкрібі (81,6%), одночасно в кількох біосередовищах (54,1%), рідше в одному біосередовищі на тлі збільшеного рівня рівень IgM HSV $\frac{1}{2}$ 6,57 раз (p<0,01), IgG HSV $\frac{1}{2}$ – у 9,09 вищим (p<0,001).

Ідентифікація збудників імунною системою, у т.ч. вірусів, здійснюється системою Toll-подібних рецепторів, а саме TLR9, які експресуються в імунокомпетентних клітинах, зв'язують ДНК бактерій та вірусів, запускають сигнальні каскади, що призводять до прозапальної відповіді цитокінів (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Показники експресії TLR9⁺CD123⁺ моноцитами, лімфоцитами і гранулоцитами периферичної крові хворих на САХ у латентній та активній фазах хронічної HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції та здорових осіб (M ± m)

Показники (%)		Здорові (n = 20)	Хворі (n = 380):	
			ДНК(-)HSV $\frac{1}{2}$ (n = 293)	ДНК(+) HSV $\frac{1}{2}$ (n = 87)
TLR9 ⁺ CD123 ⁺	Моноцити,	0,03 ± 0,01	0,06 ± 0,01*	0,09 ± 0,01**^
	Лімфоцити	0,80 ± 0,09	1,30 ± 0,30*	2,20 ± 0,25**^
	Гранулоцити	0,014±0,002	0,019 ± 0,004	0,020 ± 0,005

Примітка:

1. *– p<0,05; **– p<0,01; *** – p<0,001 – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. ^ – p<0,05; ^^– p<0,01; ^^– p<0,001 – вірогідна різниця між підгрупами хворих

Нами було проведено вивчення експресії TLR9⁺ моноцитами, лімфоцитами і гранулоцитами периферичної крові здорових осіб та хворих у латентній та активній фазах хронічної HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції. З поданих результатів

дослідження (таблиця 4.1) видно, що експресія TLR9⁺ моноцитами була достовірно вищою ($p < 0,01$), порівнюючи з показниками здорових осіб.

Ці показники у хворих у латентній фазі інфекції перевищували значення здорових у 2 рази ($0,06 \pm 0,01\%$; здорові – $0,03 \pm 0,01\%$; $p < 0,05$), в активованій фазі інфекції – у 3 рази ($0,09 \pm 0,01\%$; здорові – $0,03 \pm 0,01\%$; $p < 0,01$). Експресія TLR9⁺ моноцитами крові хворих в активній фазі HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції ($0,09 \pm 0,01\%$) була у 1,5 рази більшою, порівнюючи з показниками хворих у латентній фазі HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції ($0,06 \pm 0,01\%$; $p < 0,05$).

Для лімфоцитів було характерно збільшення експресії TLR9⁺ у пацієнтів з активною фазою хронічної HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції порівнюючи зі здоровими у 2,75 рази ($2,20 \pm 0,25\%$; здорові – $0,80 \pm 0,09\%$; $p < 0,05$) й у хворих на САХ із латентною фазою HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції – в 1,69 рази ($1,30 \pm 0,30\%$, $p > 0,05$).

Встановлена вірогідна різниця між вказаними у хворих на САХ з активною та латентною формами HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції. Незначно збільшеною була експресія TLR9⁺ гранулоцитами крові хворих двох груп, проте без вірогідної різниці ($p > 0,05$).

Отже, у хворих на САХ з активною фазою хронічної HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції, порівнюючи з хворими з латентною формою HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції, експресія TLR9⁺ моноцитами виявилася більшою (в 1,69 рази; $p < 0,05$), лімфоцитами (у 1,50 рази; $p < 0,05$).

Для оцінки стану потенціалу системи фагоцитозу в досліджуваних хворих застосовували стимулюючу активність клітин *E. coli*. Результати дослідження фагоцитарної активності нейтрофілів і моноцитів при інфекції HSV $\frac{1}{2}$ представлено в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

**Показники фагоцитарної та оксидної активності
нейтрофілів і моноцитів периферійної крові хворих на САХ
в латентній та активній фазах хронічної HSV^{1/2}-інфекції
та здорових осіб (M ± m)**

Показники (%)	Здорові (n = 20)	Хворі (n = 380)	
		ДНК(–) HSV ^{1/2} (n = 293)	ДНК(+) HSV ^{1/2} (n = 87)
ФПН сп.	5,70 ± 0,48	7,08 ± 1,43	9,18 ± 1,04*
ФПН ст. (E. coli)	90,0 ± 8,34	85,4 ± 4,68	76,8 ± 5,27
ФПМ сп.	8,80 ± 1,86	7,43 ± 1,41	9,22 ± 2,58
ФПМ ст. (E. coli)	81,0 ± 8,12	74,0 ± 4,21	72,9 ± 3,01
ОВН сп.	7,14 ± 2,21	13,2 ± 1,82*	16,4 ± 3,39*
ОВН ст. (E. coli)	91,5 ± 5,51	88,4 ± 5,02	80,4 ± 6,47
ОВМ сп.	4,92 ± 1,54	4,13 ± 0,54	3,09 ± 0,54
ОВМ ст. (E. coli)	68,7 ± 5,32	57,1 ± 2,16*	42,6 ± 1,36*^

Примітка:

1. *– p<0,05; **– p<0,01; *** – p<0,001 – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. ^ – p<0,05; ^^– p<0,01; ^^ – p<0,001 – вірогідна різниця між групами хворих

Як видно з поданих даних таблиці 4.2, захоплююча спонтанна здатність нейтрофілів хворих на САХ з активною фазою HSV^{1/2}-інфекції була вірогідно підвищеною (9,18±1,04%), порівнюючи зі здоровими особами (5,70±0,48%; p<0,05), причому в пацієнтів з активною фазою інфекції цей показник виявився в 1,29 раза більшим, ніж у пацієнтів із латентною фазою (p>0,05). Стимульована захоплююча здатність нейтрофілів у хворих на САХ з активною фазою HSV^{1/2}-інфекції (76,8±5,27%) виявилася нижчою (p>0,05),

ніж у хворих із латентною фазою ($85,4 \pm 4,68\%$) і здорових осіб ($90,0 \pm 8,34\%$). Спонтанна і стимульована захоплююча здатність моноцитів у хворих із латентною фазою HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції вірогідно не відрізнялися від результатів хворих в активній фазі інфекції ($p > 0,05$).

Спонтанна оксидна активність нейтрофілів у хворих на САХ із хронічною HSV $\frac{1}{2}$ -інфекцією виявилася більшою порівнюючи зі здоровими особами ($7,14 \pm 2,21\%$; $p < 0,05$). У хворих із ДНК(+) HSV $\frac{1}{2}$ цей показник був в 1,24 раза більшим ($16,4 \pm 3,39\%$), ніж у хворих із ДНК(-) HSV $\frac{1}{2}$ ($13,2 \pm 1,82\%$). Стимульована оксидна здатність моноцитів у хворих на САХ із ДНК(+) HSV $\frac{1}{2}$ ($42,6 \pm 1,36\%$) була більшою в 1,34 раза ($p < 0,05$) порівнюючи з хворими ДНК(-) HSV $\frac{1}{2}$ ($57,1 \pm 2,16\%$).

Таким чином, у хворих на САХ з активованою фазою HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції порівнюючи зі здоровими особами виявлено вірогідне зниження спонтанної захоплюючої здатності нейтрофілів, спонтанної оксидної здатності моноцитів і підвищення спонтанної оксидної здатності нейтрофілів. У хворих на САХ з активованою фазою хронічної HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції порівнюючи з латентною фазою інфекції встановлено зниження (в 1,34 раза; $p < 0,05$) стимульованої оксидної здатності моноцитів.

Відомо, що на хронічну HSV $\frac{1}{2}$ -інфекцію активно реагує клітинна ланка природженого та набутого імунітету, зміни якої забезпечують основний імунологічний контроль над реплікацією цих вірусів [266].

Як видно з поданих даних таблиці 4.3, у хворих на САХ з активною фазою хронічної HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції порівнюючи зі здоровими особами спостерігалася підвищення CD3 $^{+}$ /4 $^{-}$, CD3 $^{+}$ /CD8 $^{-}$, CD16 $^{+}$ /56 $^{-}$, CD25 $^{-}$, CD3 $^{+}$ HLA $^{+}$ -лімфоцитів ($p < 0,05$). У хворих на САХ з активною фазою хронічної HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції порівнюючи з хворими на САХ із латентною фазою хронічної HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції спостерігалася ($p < 0,05$) збільшена кількість Т-цитотоксичних лімфоцитів у 1,23 раза ($32,2 \pm 2,11\%$), CD3 $^{+}$ HLA $^{+}$ -лімфоцитів в 1,45 раза ($24,9 \pm 2,23\%$, $p < 0,01$) та CD16 $^{+}$ /56 $^{+}$ -лімфоцитів у 1,51 раза ($15,9 \pm 1,45\%$). Спостерігалася також зниження в 1,31 раза кількості

регуляторних CD4⁺25⁺-лімфоцитів (з активною фазою – 5,82±0,87%, з латентною фазою – 7,61±0,91%, p<0,05) [61].

Таблиця 4.3

Показники популяційного, субпопуляційного складу лімфоцитів та їх активізаційних маркерів у хворих на САХ із латентною й активною фазою хронічної HSV^{1/2}-інфекції та здорових осіб (M ± m)

Показники (%)	Здорові (n = 20)	Хворі (n = 380)	
		ДНК(-) HSV ^{1/2} (n = 293)	ДНК(+) HSV ^{1/2} (n = 87)
CD3 ⁺ -лімфоцити	68,3 ± 5,10	70,5 ± 6,41	77,5 ± 5,12
CD3 ⁺ /4 ⁺ -лімфоцити	36,3 ± 3,26	44,1 ± 4,03	46,0 ± 3,83*
CD3 ⁺ /8 ⁺ -лімфоцити	20,6 ± 2,91	26,1 ± 2,04	32,2 ± 2,11*^
CD19 ⁺ -лімфоцити	11,7 ± 2,67	14,2 ± 3,58	15,2 ± 3,23
CD16 ⁺ /56 ⁺ -лімфоцити	9,77 ± 1,49	10,5 ± 2,05	15,9 ± 1,45*^
CD25 ⁺ -лімфоцити	9,15 ± 2,09	14,6 ± 2,09*	19,2 ± 3,29*
CD3 ⁺ HLA ⁺ -лімфоцити	15,1 ± 1,17	17,2 ± 2,34*	24,9 ± 2,23*^
CD4 ⁺ 25 ⁺ -лімфоцити	8,29 ± 1,08	7,61 ± 0,91	5,82 ± 0,87*

Примітка:

1. *– p<0,05; **– p<0,01; *** – p<0,001 – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. ^ – p<0,05; ^^– p<0,01; ^^ – p<0,001 – вірогідна різниця між підгрупами хворих

Таким чином, у хворих на САХ з активною фазою HSV^{1/2}-інфекції порівнюючи з хворими з латентною фазою хронічної HSV^{1/2}-інфекції, спостерігалось вірогідна більша кількість NK-клітин (у 1,51 раза), Т-цитотоксичних лімфоцитів у 1,23 раза, CD3⁺HLA⁺-лімфоцитів в 1,45 раза.

Формування адекватної протигерпетичної імунної відповіді можливе лише при повноцінній роботі природжених та набутих, гуморальних та клітинних чинників імунної системи [43, 44].

Аналіз отриманих даних показав, що рівень імуноглобулінів IgM, IgG, IgA в пацієнтів САХ в активній фазі хронічної HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції був дещо вищим, порівнюючи зі здоровими особами й пацієнтами в латентній фазі хронічної HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції ($p>0,05$). Вміст IgE був вищим (у 1,29 раза) у хворих на САХ в активній фазі ($101,7 \pm 15,4$ МО/мл), порівнюючи з хворими в латентній фазі ($78,7 \pm 6,20$ МО/мл; $p<0,05$) та в 2,11 раза, порівнюючи зі здоровими особами ($48,3 \pm 9,18$ МО; $p<0,05$) (таблиця 4.4).

Таблиця 4.4

Рівні імуноглобулінів класів IgM, IgG, IgA та IgE, циркулюючих імунних комплексів, С3-компонента комплементу, кріоглобулінів, кріофібриногену, інтерферону альфа у хворих на САХ із латентною і активною фазою хронічної HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції та здорових осіб ($M \pm m$)

Показники		Одиниці виміру	Здорові (n = 20)	Хворі (n = 380)	
				ДНК(-) HSV $\frac{1}{2}$ (n = 293)	ДНК(+) HSV $\frac{1}{2}$ (n = 87)
Ig	M	г/л	$1,12 \pm 0,31$	$1,95 \pm 0,51$	$2,12 \pm 0,31$
	G	г/л	$11,7 \pm 2,24$	$12,0 \pm 1,75$	$15,4 \pm 2,54$
	A	г/л	$2,02 \pm 0,38$	$2,92 \pm 0,64$	$3,47 \pm 0,82$
	E	МО/мл	$48,3 \pm 9,18$	$78,7 \pm 9,20^*$	$101,7 \pm 15,4^{*\wedge}$
ЦІК		г/л	$4,52 \pm 0,48$	$5,70 \pm 0,34^*$	$7,15 \pm 1,24^*$
С3-компонент комплементу		г/л	$3,42 \pm 0,68$	$2,76 \pm 0,84$	$2,07 \pm 0,64$
Кріоглобуліни		г/л	$0,48 \pm 0,10$	$0,89 \pm 0,19^*$	$1,13 \pm 0,21^{**}$
Кріофібриноген		ум. од.	$0,00 \pm 0,00$	$0,72 \pm 0,14^*$	$1,54 \pm 0,31^{*\wedge}$
ІФН- α	кров	пг/мл	$2,00 \pm 0,31$	$3,25 \pm 1,16$	$3,45 \pm 1,52$
	слина	пг/мл	$8,32 \pm 1,08$	$9,16 \pm 1,14$	$13,9 \pm 2,01^{*\wedge}$

Примітка:

1. * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$ вірогідна різниця порівнюючи з контролем

2. \wedge – $p<0,05$; $\wedge\wedge$ – $p<0,01$; $\wedge\wedge\wedge$ – $p<0,001$ вірогідна різниця між підгрупами хворих

Паралельно зі зростанням рівня імуноглобулінів зростав і вміст ЦІК: у хворих на САХ із латентною фазою він виявився 1,27 раза ($5,70 \pm 0,54$ г/л; $p < 0,05$), з активною фазою – в 1,59 раза ($7,15 \pm 1,24$ г/л; $p < 0,05$) вищим порівнюючи з показниками здорових осіб ($4,52 \pm 0,48$ г/л) (таб. 4.4). У хворих на САХ в активній фазі концентрація ЦІК була більшою у 1,25 раза ($p > 0,05$), ніж у хворих на САХ із латентною фазою хронічної HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції. Рівні С3-комплемента компоненту в пацієнтів обох дослідних груп достовірно не відрізнялись від відповідних значень

здорових осіб, причому у хворих з активною фазою рівень С3-комплемента компоненту був у 1,33 раза вищим ($p > 0,05$), ніж у хворих із латентною фазою хронічної HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції. Порівнюючи зі здоровими особами ($0,48 \pm 0,10$ г/л) у хворих на САХ в активній фазі хронічної HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції виявлено вищий в 1,26 раза вміст кріоглобулінів ($1,13 \pm 0,21$ г/л), ніж у хворих із латентною фазою інфекції ($0,89 \pm 0,19$ г/л, $p < 0,05$), однак без вірогідної різниці ($p > 0,05$). Кріофібриноген виявлявся в крові хворих, які склали дві дослідні групи, причому у хворих з активною фазою його рівень був у 1,52 раза більшим ($1,54 \pm 0,31$ ум. од.), ніж у хворих із латентною фазою хронічної HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції ($0,72 \pm 0,14$ ум. од., $p < 0,05$).

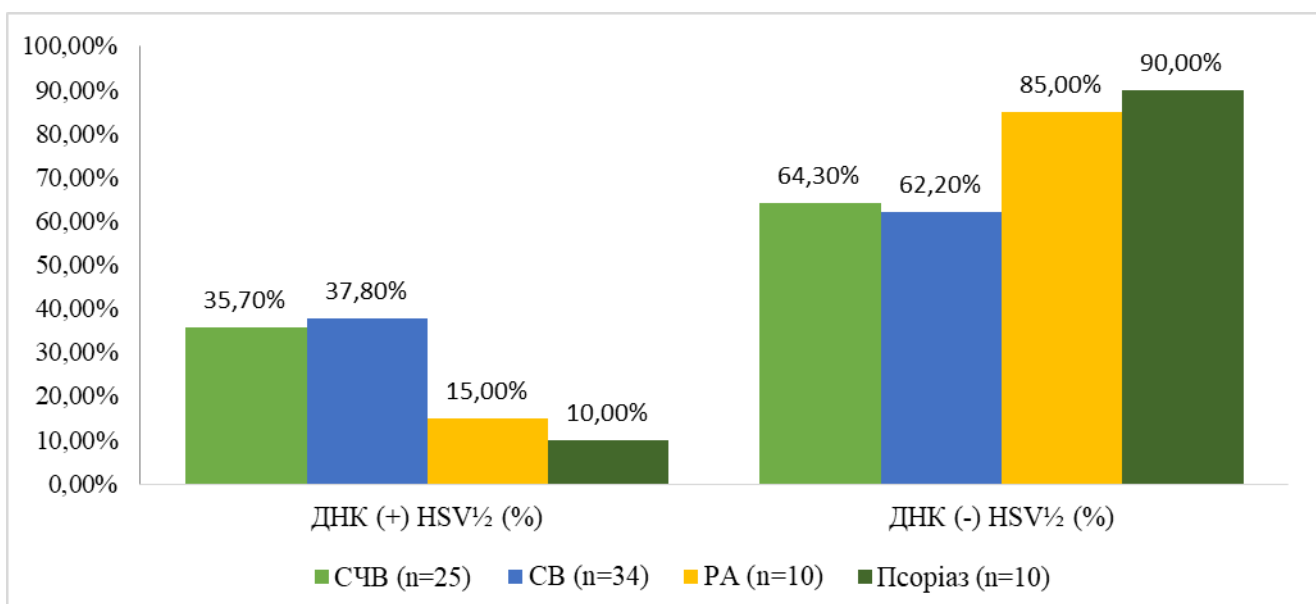
Аналіз значення ІФН- α у крові і слині хворих на САХ на тлі хронічної HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції показав підвищення цього показника порівнюючи зі здоровими особами, але вірогідним це підвищення було тільки в пацієнтів в активній фазі HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції: у слині у 1,52 раза ($13,9 \pm 2,01$ пк/мл; здорові – $8,32 \pm 1,08$ пг/мл; $p < 0,05$), причому концентрація ІФН- α виявилася вірогідно вищою в цих хворих порівнюючи з хворими на САХ із латентною фазою інфекції ($9,16 \pm 1,14$ пг/мл, $p < 0,05$) (таблиця 4.4) [59,60].

Отже, у хворих на САХ у латентній фазі хронічної HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції порівнюючи зі здоровими особами виявлено вірогідне зростання рівня ІgE, ЦІК, кріоглобулінів і кріофібриногену ($p < 0,05$). Для пацієнтів в активованій фазі хронічної HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції порівнюючи зі здоровими особами було

характерно також збільшення ІФН- α у слині – в 1,67 раза ($p < 0,05$). У хворих на САХ з активною фазою порівнюючи з хворими з латентною фазою хронічної HSV $_{1/2}$ -інфекції виявлено вищий в 1,29 раза рівень загального сироваткового IgE, в 1,59 раза – кріофібриногену й в 1,52 раза ІФН- α у слині ($p < 0,05$).

4.2 Імунні та імунозалежні молекулярно-генетичні механізми перебігу системного червоного вовчака, системних васкулітів, ревматоїдного артриту та псоріатичної хвороби з активованою фазою хронічної HSV $_{1/2}$ -інфекції

Вірус простого герпесу виявляється в пацієнтів з аутоімуними хворобами, що значно погіршує їх загальний стан, оскільки гуморальна і клітинна ланки імунної системи залучаються не лише в імунологічний контроль розвитку запальної відповіді, а й контроль реплікації вірусів. Тому, нашим завданням було проаналізувати результати досліджень групи пацієнтів з аутоімуними хворобами (системний червоний вовчак, системні васкуліти, ревматоїдний артрит та псоріаз). Всім хворим була проведена ПЛР діагностика наявності ДНК HSV $_{1/2}$ у трьох біологічних середовищах: слині, букальних зішкрібах і крові. Результати дослідження представлені на рисунку 4.3.



Примітка:

1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,001$ вірогідна різниця між підгрупами хворих

Рис. 4.3 Показники якісного виявлення ДНК у слині, букальних зішкрібках і крові хворих на СЧВ, СВ, РА і ПХ з латентною та активною фазою хронічної HSV^{1/2}-інфекції

Із результатів досліджень видно, що ДНК HSV^{1/2} була ідентифікована у 25 (35,7%) хворих на СЧВ, у 44 (37,8%) хворих на СВ, 18 (15,0%) хворих на РА і в 10 (10,0%) хворих на псоріатичну хворобу. ДНК HSV^{1/2} у слині та букальному зішкрібці була ідентифікована більшою мірою у хворих на псоріаз та системний червоний вовчак. ДНК HSV^{1/2} у крові в різних комбінаціях була ідентифікована лише у хворих на СЧВ.

Проведено дослідження рівня специфічних HSV^{1/2}-антитіл – імуноглобуліни IgM та IgG (рис. 4.4).

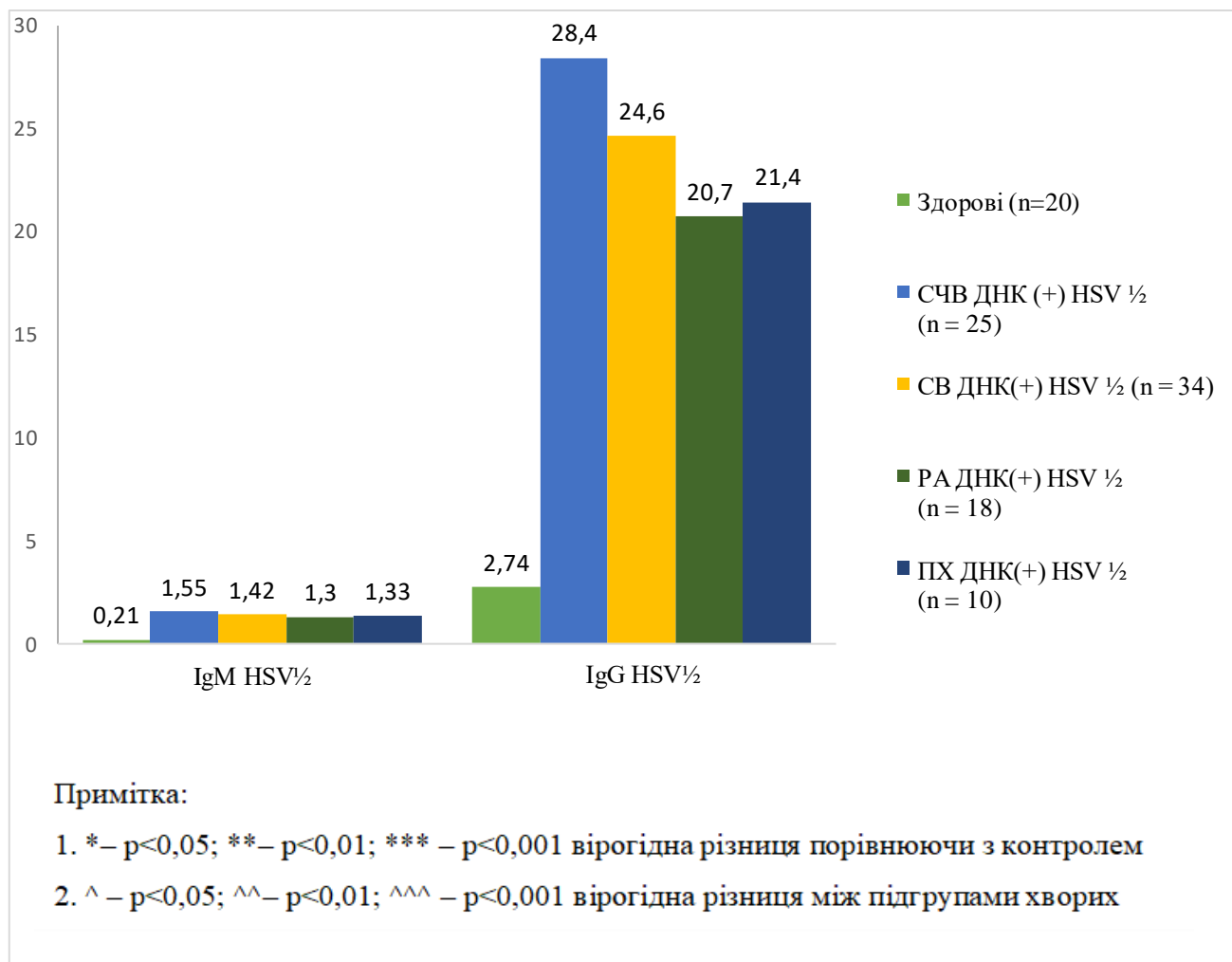


Рис. 4.4 Вміст специфічних імуноглобулінів класів М та G у сироватці крові хворих на СЧВ, СВ, РА і ПХ із активною фазою хронічної HSV^{1/2}-інфекції ($M \pm m$)

Згідно даних рисунку 4.4 встановлено, що в усіх групах хворих виявлено збільшення вмісту IgM HSV^{1/2} та IgG HSV^{1/2}. Найбільш виражене збільшення специфічних IgG та IgM спостерігалось у хворих на СЧВ та СВ.

Отже, рівень специфічних імуноглобулінів класу IgM у сироватці крові пацієнтів з аутоіммунними хворобами був підвищений у пацієнтів ДНК(+) HSV^{1/2} від 6,61 до 7,42 раза. Рівень специфічних IgG порівнюючи зі здоровими виявився достовірно підвищеним від 7,65 до 10,4 раза, однак без достовірної різниці між хворими, які склали різні нозологічні групи САХ.

Таблиця 4.5

Показники експресії TLR9⁺ на моноцитах, лімфоцитах та гранулоцитах периферичної крові здорових осіб та хворих на СЧВ, СВ, РА і ПХ із активною фазою хронічної HSV½-інфекції (M ± m)

Показники (%)		Здорові (n = 20)	Хворі на САХ з ДНК(+) HSV½			
			СЧВ (n = 25)	СВ (n = 34)	РА (n = 18)	ПХ (n = 10)
TLR9+CD123+	моноцити	0,03 ± 0,01	0,08 ± 0,01**	0,07 ± 0,015*	0,12 ± 0,02**°	0,06 ± 0,01*~
	лімфоцити	0,80 ± 0,12	2,20 ± 0,25***	1,9 0± 0,30***	2,90 ± 0,25***	1,80 ± 0,30***~
	гранулоцити	0,014 ± 0,002	0,025 ± 0,002*	0,023 ± 0,003*	0,016 ± 0,002	0,15 ± 0,002

Примітка:

1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих з СЧВ та хворими інших груп
3. ° – $p < 0,05$, °° – $p < 0,01$, °°° – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих з СВ та хворими інших груп
- ~ – $p < 0,05$, ~ – $p < 0,01$, ~ – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих з РА та хворими інших груп

Рівень експресії TLR9 моноцитами, порівнюючи зі здоровими (0,03±0,01%,) був достовірно підвищений в усіх досліджуваних групах пацієнтів: при СЧВ у 2,67 раза (0,08±0,01%; $p < 0,05$), при СВ у 2,33 раза (0,07±0,015%; $p < 0,05$), при РА в 4,0 раза (0,12±0,02%), при псоріатичній хворобі у 2 рази (0,06±0,01%). Рівень експресії TLR9 моноцитами був найвищим у хворих на РА, що було в 1,71 раза більшим, ніж у хворих на СВ ($p < 0,05$), в 1,32 раза більшим, ніж у хворих на СЧВ ($p > 0,05$) й у 2 рази більшим, ніж у хворих на псоріатичну хворобу ($p < 0,01$). Число TLR9⁺-лімфоцитів також було достовірно підвищеним у всіх хворих, порівнюючи зі здоровими особами. Експресія лімфоцитами цього рецептору виявилася

найбільшою у хворих на РА ($2,90 \pm 0,25\%$), що було в 1,61 раза більшим, ніж у хворих на псоріатичну хворобу ($p > 0,01$) та достовірно не відрізнялося від показників хворих на СЧВ і СВ ($p > 0,05$) (таблиця 4.5).

Рівень експресії TLR9⁺ гранулоцитами у хворих на СЧВ і СВ був у відповідно в 1,79 і 1,64 раза більшим ($p < 0,05$), а у хворих на РА і псоріатичну хворобу вірогідно не відрізнявся від показників здорових осіб.

Таким чином, у хворих на РА виявлений найвищий рівень експресії TLR9⁺ моноцитами та лімфоцитами. У хворих на РА рівень експресії TLR9⁺ в моноцитах був в 1,71 раза більшим, ніж у хворих на СВ ($p < 0,05$), в 1,32 раза більшим, ніж у хворих на СЧВ ($p > 0,05$) й у 2,0 раза більшим, ніж у хворих на псоріатичну хворобу ($p < 0,01$). Експресія TLR9⁺ лімфоцитами у хворих на РА, порівнюючи зі здоровими особами, що була в 1,61 раза більшою, ніж у хворих на псоріатичну хворобу ($p > 0,01$) та достовірно не відрізнялося від показників хворих на СЧВ і СВ ($p > 0,05$). Рівень експресії TLR9⁺ гранулоцитами вірогідно не відрізнявся від показників здорових осіб.

Таблиця 4.6

Показники фагоцитарної та оксидної активності нейтрофілів і моноцитів периферичної крові здорових осіб та хворих на системний червоний вовчак, системні васкуліти, ревматоїдний артрит, псоріатичну хворобу з активною фазою хронічної HSV ½ інфекції ($M \pm m$)

Показники	Здорові (n = 20)	Хворі (n = 380)			
		СЧВ (n = 25) ДНК(+) HSV½	СВ (n = 34) ДНК(+) HSV½	РА (n = 18) ДНК(+) HSV½	ПХ (n = 10) ДНК(+) HSV½
ФПН сп.	$5,70 \pm 0,48$	$3,21 \pm 0,98^*$	$3,28 \pm 2,01^*$	$4,53 \pm 1,91$	$4,05 \pm 1,88$
ФПН ст. (E. coli)	$90,0 \pm 8,34$	$76,8 \pm 5,06$	$75,8 \pm 6,18$	$79,9 \pm 4,07$	$78,8 \pm 4,44$

Продовження таблиці 4.6

ФПМ сп.	8,80±1,86	9,35±2,76	9,42±2,67	8,91±2,25	8,94±2,45
ФПМ ст. (E. coli)	81,0±5,12	66,0±7,49*	67,9±7,78*	71,0±9,67	70,8±5,65
ОВН сп.	7,14±2,21	15,2±3,15*	14,9±3,31*	13,2±1,86*	14,6±2,99*
ОВН ст. (E. coli)	91,5±5,51	83,9±6,54	81,6±7,12	89,4±6,29	90,4±6,04
ОВМ сп.	4,92±1,54	2,67±0,29*	2,52±0,34*	3,19±0,68	2,93±0,53
ОВМ ст. (E. coli)	68,8±5,32	43,4±2,65**	41,4±2,71**	51,9±2,17*^°	53,1±2,24*^°

Примітка:

1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих з СЧВ та хворими інших груп
3. ° – $p < 0,05$, °° – $p < 0,01$, °°° – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих з СВ та хворими інших груп
4. ~ – $p < 0,05$, ~ – $p < 0,01$, ~ – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих з РА та хворими інших груп

Як видно з поданих даних таблиці 4.6 спонтанна захоплююча здатність нейтрофілів була підвищеною у всіх пацієнтів, більшою мірою в пацієнтів зі СЧВ у 1,27 раза ($7,28 \pm 2,01\%$) і хворих на СВ в 1,28 раза ($7,28 \pm 2,01\%$) порівнюючи з даними здорових осіб ($5,70 \pm 0,48\%$, $p < 0,05$). Проте, після стимуляції E. coli спостерігалось вірогідне ($p < 0,05$) зниження захоплюючої здатності нейтрофілів: у пацієнтів зі СЧВ у 1,31 раза ($68,8 \pm 5,06\%$), у пацієнтів зі СВ у 1,30 раза ($66,8 \pm 5,18\%$) порівнюючи зі здоровими ($90,0 \pm 8,34\%$, $p < 0,05$). Спонтанна захоплююча здатність моноцитів у хворих на САХ вірогідно не відрізнялася від показників здорових осіб та хворих різних нозологічних форм САХ.

Спонтанна оксидна активність нейтрофілів була вірогідно підвищеною у хворих усіх досліджуваних групах: у пацієнтів зі СЧВ та СВ

відповідно у 2,12 і 2,09 рази ($p < 0,05$), а у хворих на РА і ПХ відповідно в 1,85 і 2,01 рази ($p < 0,05$). Вірогідної різниці між хворими вказаних груп не виявлено. Стимульована оксидна активність нейтрофілів у пацієнтів усіх досліджуваних груп була дещо зниженою порівнюючи зі здоровими, проте без вірогідної різниці ($p > 0,05$). Спонтанна оксидна здатність моноцитів була вірогідно ($p < 0,05$) знижена в пацієнтів зі СЧВ ($2,67 \pm 0,29\%$) та СВ ($2,52 \pm 0,34\%$), а у хворих на РА і ПХ вірогідно не відрізнялася від показників здорових осіб ($4,92 \pm 1,54\%$, $p < 0,05$). Стимульована оксидна здатність моноцитів була вірогідно знижена у хворих усіх досліджуваних груп: у пацієнтів зі СЧВ у 1,61 рази ($43,4 \pm 2,65\%$, $p < 0,01$), у пацієнтів зі СВ у 1,68 рази ($41,4 \pm 2,71\%$, $p < 0,01$), у пацієнтів із РА у 1,33 рази ($51,9 \pm 2,17\%$, $p < 0,05$), у пацієнтів із ПХ у 1,30 рази ($53,1 \pm 2,24\%$, $p < 0,05$) порівнюючи зі здоровими ($68,8 \pm 5,32\%$). Окрім цього, у хворих зі СЧВ і СВ стимульована оксидна здатність моноцитів виявилася вірогідно вищою ($p < 0,05$), ніж у хворих на РА і ПХ.

Таким чином, порівнюючи зі здоровими особами у хворих на САХ усіх нозологічних форм виявлено порушення захоплюючої та оксидної здатності як нейтрофілів, так і моноцитів. У всіх хворих виявлено підвищення ($p < 0,05$) спонтанної оксидної здатності нейтрофілів та зниження ($p < 0,05$) стимульованої оксидної здатності моноцитів (у хворих на СЧВ – в 1,61 рази, на СВ – в 1,68 рази, на РА – в 1,33 рази, на ПХ – у 1,30 рази). У хворих на СЧВ і СВ додатково спостерігалось зниження спонтанної захоплюючої здатності нейтрофілів, стимульованої захоплюючої здатності моноцитів та спонтанної оксидної здатності моноцитів.

Таблиця 4.7

Показники популяційного складу лімфоцитів та активованих лімфоцитів у хворих на системний червоний вовчак, системні васкуліти, ревматоїдний артрит, псоріатичну хворобу у латентній і активній фазах хронічної HSV½ інфекції та здорових осіб (M ± m)

Показники (%)	Здорові (n = 20)	Хворі на САХ з ДНК(+) HSV½ (n = 87)			
		СЧВ (n = 25)	СВ (n = 34)	РА (n = 18)	ПХ (n = 10)
CD3 ⁺ -лімфоцити	68,3±5,10	71,3±6,14	73,4±5,54	75,5±4,87	77,5± 4,98
CD3 ⁺ /4 ⁺ -лімфоцити	36,3±3,26	40,0±4,04	41,0±4,16	39,0±3,46	38,3±3,95
CD3 ⁺ /8-лімфоцити	20,6±2,91	31,7±3,67*	32,7±3,56*	30,7±3,36*	29,8±2,52*
CD19 ⁺ -лімфоцити	11,7±2,67	16,2±3,45	16,5±3,35*	14,7±3,05	12,3±3,18
CD16 ⁺ /56 ⁺ - лімфоцити	9,77±1,49	16,9±1,52*	15,9±1,65*	13,8±1,12*	13,9±1,31*
CD25 ⁺ -лімфоцити	9,50±1,47	13,3±3,67	14,3±4,21	12,3±2,65	11,4±2,44
CD3 ⁺ HLA DR ⁺ - лімфоцити	15,6±2,51	21,3±2,98*	25,0±2,67*	17,6±1,99°	18,2±1,87°
CD4 ⁺ /25 ⁺ -лімфоцити	8,29±1,09	6,44±0,68*	5,99±1,02*	7,06±1,35	6,98±1,80

Примітка:

1. * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. ^ – p<0,05; ^^ – p<0,01; ^^ – p<0,001 – вірогідна різниця між показниками хворих з СЧВ та хворими інших груп
3. ° – p<0,05, °° – p<0,01, °°° – p<0,001 – вірогідна різниця між показниками хворих з СВ та хворими інших груп
4. ~ – p<0,05, ~ – p<0,01, ~ – p<0,001 – вірогідна різниця між показниками хворих з РА та хворими інших груп

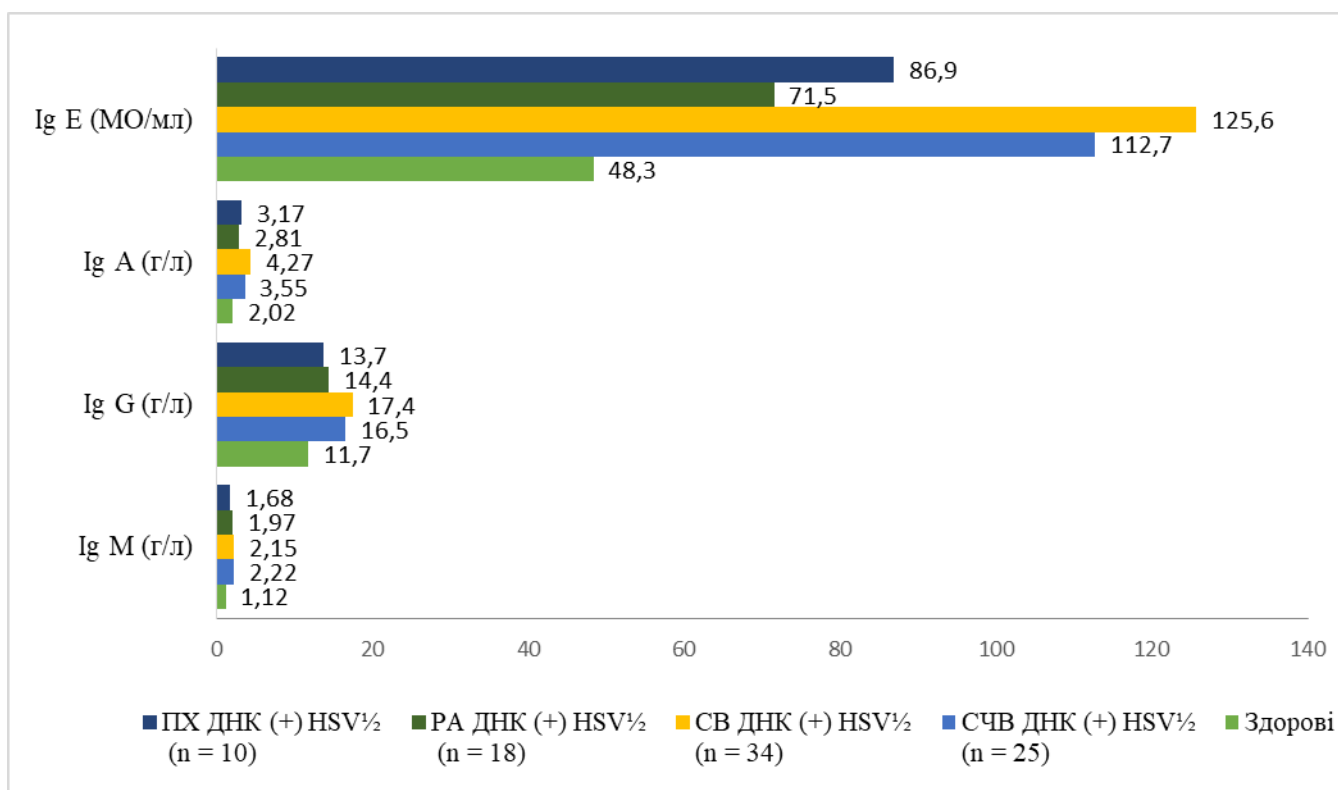
Як видно з поданих даних таблиці 4.7 відносна кількість НК-клітин (CD16⁺/56⁺-лімфоцити) була вірогідно підвищена у всіх пацієнтів, а саме: зі СЧВ у 1,73 раза (16,9±1,52%), зі СВ у 1,63 раза (15,9±1,65%), з РА у 1,41 раза (13,8±1,12%), з ПХ у 1,43 раза (13,9±1,31%) порівнюючи зі здоровими особами (9,77±1,49%, p<0,05). Відносна кількість CD25⁺-лімфоцитів

(рецептор до IL-2) була підвищена лише у хворих на СЧВ і СВ ($p > 0,05$). Рівень експресії пізніх активізаційних маркерів ($CD3^+HLA\ DR^+$ -лімфоцити) був вірогідно підвищений у пацієнтів зі СЧВ у 1,37 раза ($21,3 \pm 2,98\%$) та СВ – в 1,60 раза ($25,0 \pm 2,67\%$) порівнюючи зі здоровими особами, а число цих клітин у хворих на РА ($17,6 \pm 1,99\%$) і ПХ ($18,2 \pm 1,87\%$) виявилось вірогідно меншим, ніж у хворих на СЧВ і СВ ($p < 0,05$). Кількість регуляторних $CD4^+/25^+$ -лімфоцитів була зниженою у всіх хворих, з вірогідною різницею у хворих на СЧВ ($6,44 \pm 0,68\%$) і СВ ($5,99 \pm 1,02\%$) порівнюючи зі здоровими особами ($p < 0,05$).

Таким чином, порівнюючи зі здоровими особами у всіх хворих на СЧВ, СВ, РА і ПХ було встановлено підвищення ($p < 0,05$) числа Т-цитотоксичних лімфоцитів, NK-клітин, $CD3^+HLA\ DR^+$ -лімфоцитів (особливо у хворих на СВ, СЧВ).

Наступним нашим завданням було вивчити вміст загальних імуноглобулінів класів IgM, IgG, IgA та IgE, циркулюючих імунних комплексів, компонента комплементу C3, кріоглобулінів, кріофібриногену та α -інтерферону в здорових осіб та хворих на СЧВ, СВ, РА і ПХ з активною фазою хронічної HSV $_{1/2}$ -інфекції.

Результати даних досліджень представлені на рисунках 4.5, 4.6, 4.7. Як видно з поданих даних рисунку 4.5 рівень загального IgM, IgG, IgA був підвищений у хворих усіх досліджуваних груп, більшою мірою у хворих на СЧВ і СВ, однак без вірогідної різниці порівнюючи зі здоровими і хворими різних груп. Рівень загального IgE порівнюючи зі здоровими особами ($48,3 \pm 9,18$ МО/мл) був вірогідно підвищений у хворих усіх досліджуваних груп, а саме: при СЧВ у 2,33 раза ($112,7 \pm 24,4$ МО/мл, $p < 0,05$), при СВ у 2,63 раза ($125,6 \pm 23,2$ МО/мл, $p < 0,01$), при РА у 1,48 раза ($71,5 \pm 7,42$ МО/мл, $p < 0,05$), при ПХ у 1,80 раза ($86,9 \pm 6,22$ МО/мл, $p < 0,05$). У хворих на РА виявлена вірогідно менша концентрація IgE порівнюючи з хворими на СВ ($p < 0,05$).



Примітка:

1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих з СЧВ та хворими інших груп
3. ° – $p < 0,05$, °° – $p < 0,01$, °°° – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих з СВ та хворими інших груп
4. ~ – $p < 0,05$, ^^ – $p < 0,01$, ~~~ – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих з РА та хворими інших груп

Рисунок 4.5 Рівні імуноглобулінів класів IgM, IgG, IgA та IgE, у хворих на системний червоний воовчак, системні васкуліти, ревматоїдний артрит, псоріатичну хворобу з активною фазою хронічної HSV 1/2 інфекції та здорових осіб ($M \pm m$)

Як видно з поданих даних рисунку 4.6 рівень ЦІК був вірогідно підвищений ($p < 0,05$) у пацієнтів усіх досліджуваних груп: у пацієнтів зі СЧВ у 1,56 раза ($7,07 \pm 0,99$ г/л), у пацієнтів зі СВ у 1,52 раза ($6,87 \pm 1,07$ г/л), у пацієнтів з РА у 1,43 раза ($6,45 \pm 0,74$ г/л), у пацієнтів із ПХ у 1,36 раза ($6,15 \pm 0,65$ г/л) порівнюючи зі здоровими особами ($4,52 \pm 0,48$ г/л, $p < 0,05$). Рівень С3-компонента комплементу був знижений у хворих усіх досліджуваних груп, проте вірогідне його зниження спостерігалось лише у хворих на СЧВ у 1,81 раза ($1,89 \pm 0,36$) порівнюючи зі здоровими особами ($3,42 \pm 0,68$ г/л, $p < 0,05$). При спектрофотометричному вимірюванні

кріоглобулінів було виявлено вірогідне їх підвищення у всіх хворих: зі СЧВ у 3,20 раза ($1,58 \pm 0,20$ г/л), при СВ у 2,20 раза ($1,06 \pm 0,46$ г/л), при РА у 1,80 раза ($0,89 \pm 0,08$ г/л), при ПХ у 1,6 раза ($0,77 \pm 0,05$ г/л) порівнюючи зі здоровими особами ($0,48 \pm 0,10$ г/л, $p < 0,05$).

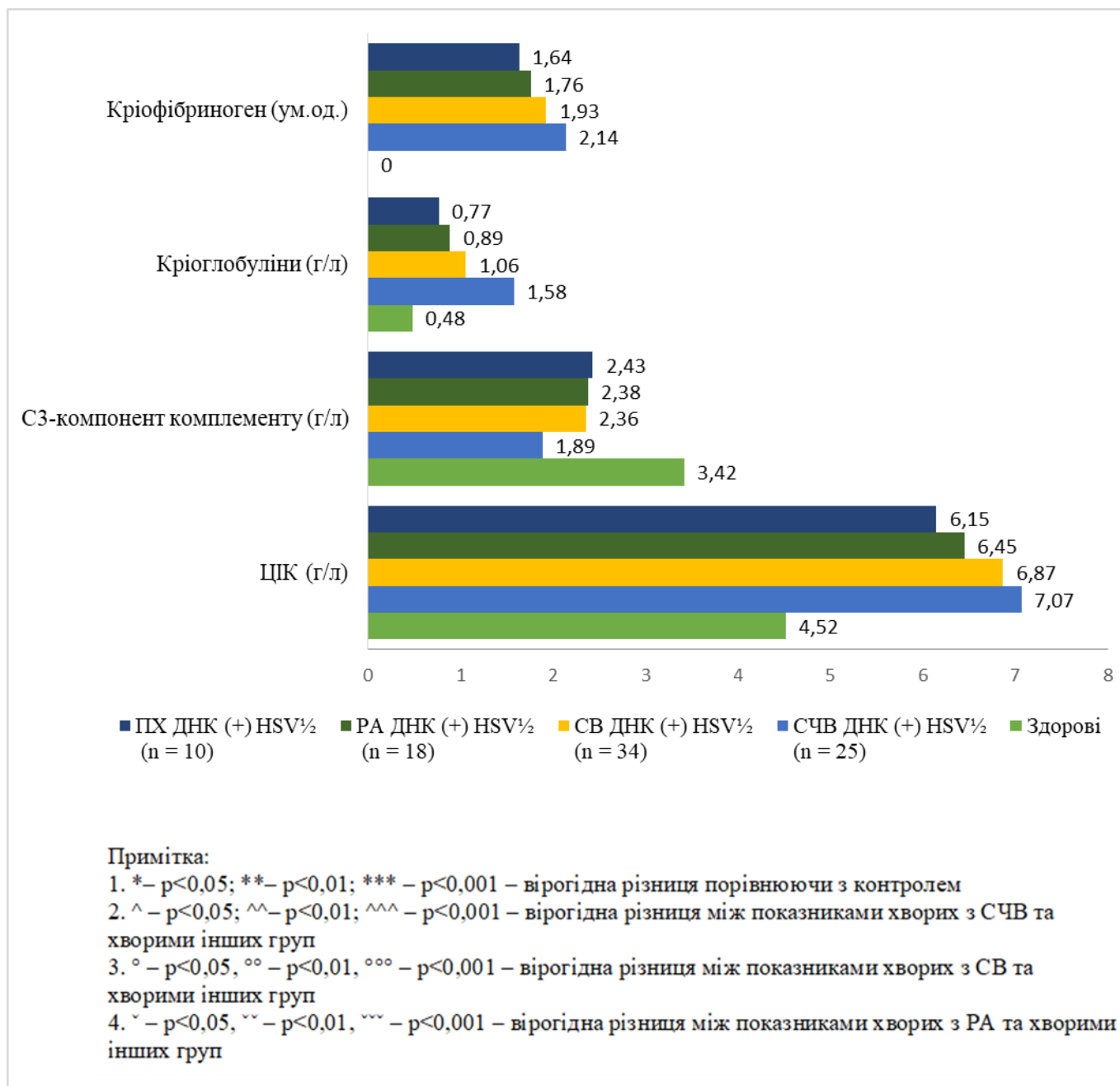


Рисунок 4.6 Рівні циркулюючих імунних комплексів, компонента комплементу С3, кріоглобулінів, кріофібриногену у хворих на системний червоний воовчак, системні васкуліти, ревматоїдний артрит, псоріатичну хворобу з активною фазою хронічної HSV $\frac{1}{2}$ інфекції та здорових осіб ($M \pm m$)

Рівень кріофібриногену був також вірогідно підвищений у всіх досліджуваних групах ($p < 0,05$), більшою мірою у хворих на СЧВ і СВ.

Рівень сироваткового ІФН- α у крові був дещо підвищеним у всіх хворих ($p > 0,05$), а його концентрація в слині виявилася вірогідно високою також у всіх хворих ($p < 0,05$). Найвищий рівень ІФН- α у слині був виявлений у хворих на СЧВ ($13,7 \pm 2,11$ пг/мл) і СВ ($13,6 \pm 1,12$ пг/мл), який був у 1,57 раза вищим, ніж у здорових осіб ($8,32 \pm 1,28$ пг/мл, $p < 0,05$) (рисунк 4.7).

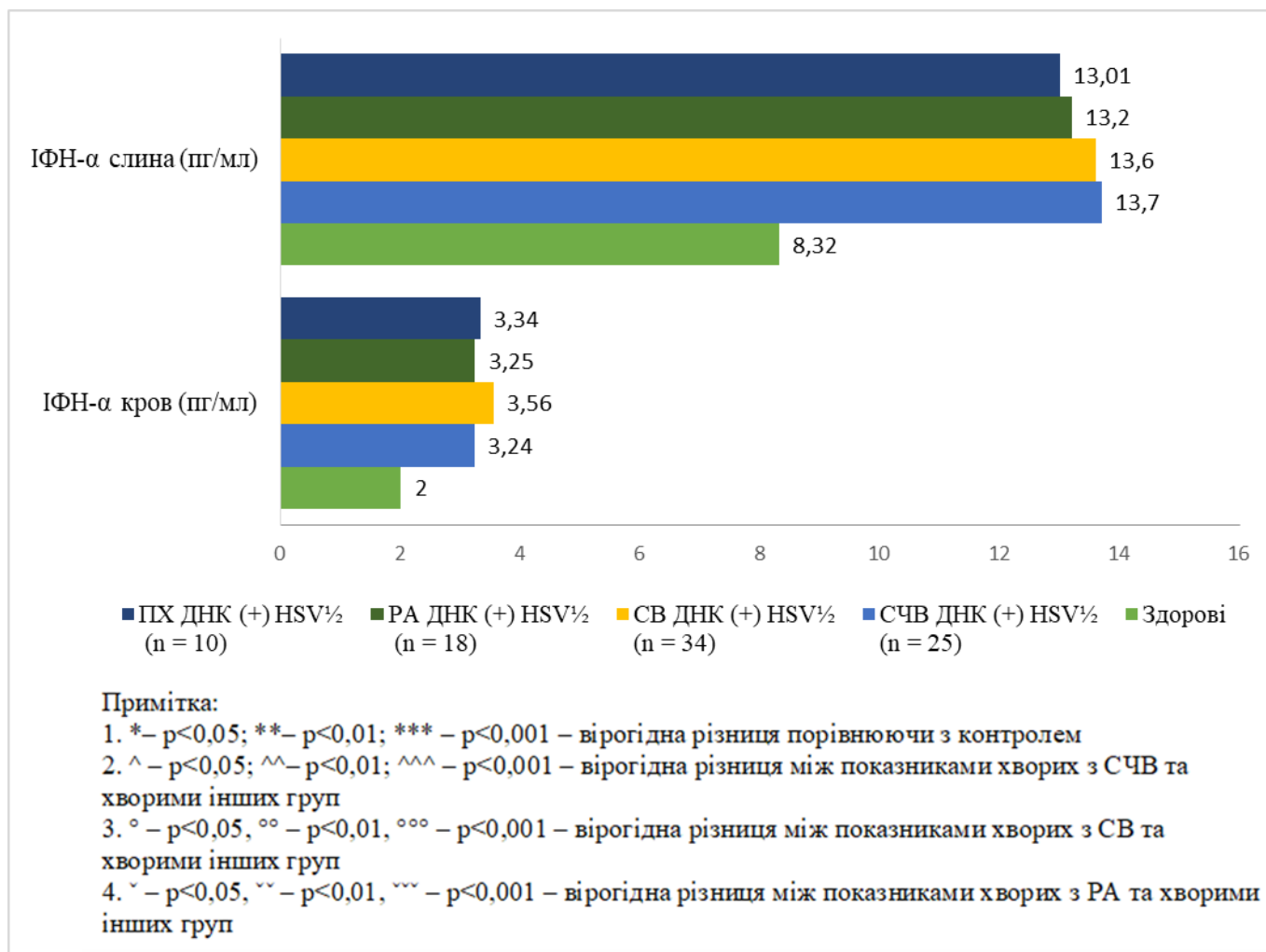


Рисунок 4.7 Рівні інтерферону альфа у хворих на системний червоний воовчак, системні васкуліти, ревматоїдний артрит, псоріатичну хворобу з активною фазою хронічної HSV $\frac{1}{2}$ інфекції та здорових осіб ($M \pm m$)

Таким чином, у хворих на СЧВ, СВ, РА, ПХ виявлено вірогідне підвищення загального IgE, ЦІК, кріоглобулінів, кріофібриногену, ІФН- α (у слині), особливо у хворих на СВ і СЧВ. Рівень С3-компонента комплементу

був низьким у всіх хворих, однак із вірогідною різницею тільки у хворих на СЧВ.

Висновки розділу 4

Синдром активованої HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції виявлений у 22,8% хворих на САХ, частіше у чоловіків (64,4%), з переважною ідентифікацією ДНК-HSV $\frac{1}{2}$ в букальному зішкрібі (81,6%), одночасно в кількох біосередовищах (54,1%), рідше в одному біосередовищі на тлі збільшеного рівня рівень IgM HSV $\frac{1}{2}$ 6,57 раз (p<0,01), IgG HSV $\frac{1}{2}$ – у 9,09 вищим (p<0,001). Встановлені клінічні особливості активованої фази хронічної HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції у хворих на САХ.

У хворих на САХ з активною фазою хронічної HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції, порівнюючи з хворими з латентною формою HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції, експресія TLR9⁺ моноцитами виявилася більшою (в 1,69 раз; p<0,05), лімфоцитами (у 1,50 раз; p<0,05); зниження (в 1,34 раз; p<0,05) стимульованої оксидної здатності моноцитів; вірогідна більша кількість NK-клітин (у 1,51 раз), Т-цитотоксичних лімфоцитів у 1,23 раз, CD3⁺HLA⁺-лімфоцитів в 1,45 раз; вищий в 1,29 раз рівень загального сироваткового IgE, в 1,59 раз – кріофібриногену й в 1,52 раз ІФН- α у слині (p<0,05).

ДНК HSV $\frac{1}{2}$ була ідентифікована у 25 (35,7%) хворих на СЧВ, у 44 (37,8%) хворих на СВ, 18 (15,0%) хворих на РА і в 10 (10,0%) хворих на псоріатичну хворобу. Найбільш виражене збільшення специфічних IgG та IgM спостерігалось у хворих на СЧВ та СВ. Рівень експресії TLR9 моноцитами був найвищим у хворих на РА, що було в 1,71 раз більшим, ніж у хворих на СВ (p<0,05), в 1,32 раз більшим, ніж у хворих на СЧВ (p>0,05) й у 2,0 раз більшим, ніж у хворих на псоріатичну хворобу (p<0,01). У хворих на СЧВ і СВ більш вираженим було порушення фагоцитарної активності, збільшення числа Т-цитотоксичних лімфоцитів, NK-клітин, CD3⁺HLA DR⁺-лімфоцитів; підвищення загального IgE, ЦІК, кріоглобулінів, кріофібриногену, ІФН- α (у слині).

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціяхавтора:[34,43,44,59,60,61,255].

РОЗДІЛ 5

ІМУННІ ТА ІМУНОЗАЛЕЖНІ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ПЕРЕБІГУ СИСТЕМНИХ АУТОІМУННИХ ХВОРОБ НА ТЛІ АКТИВНОЇ ФАЗИ ХРОНІЧНОЇ EBV-ІНФЕКЦІЇ

5.1 Імунні та імунозалежні молекулярно-генетичні механізми перебігу системних аутоімунних хвороб на тлі активної фази хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції

Основна мішень Епштейна-Барр вірусу (EBV) – В-лімфоцити, але вірус інфікує також Т-лімфоцити, епітеліальні клітини, міоцити тощо. Виявлено чіткий взаємозв'язок між EBV-інфекцією й більшістю аутоімунних хвороб (САХ). Так, у хворих на СЧВ, за кілька років до появи клінічних симптомів, були ідентифіковані ауто-АТ до SmB- та Ro-60-антигенів у сироватці крові [260]. Також визначено, що перші люпус-специфічні антитіла відносяться до специфічних антитіл до EBNA-EBV [98, 203]. Проведеними дослідженнями було доведено, що EBV виступає тригером імунних порушень у хворих на САХ [41,77].

Метою цього розділу дослідження було вивчити імунозалежні механізми та молекулярно-генетичні особливості в пацієнтів з активованою рецидивуючою EBV-інфекцією та оцінити ефективність терапії супроводу при системних аутоімунних хворобах.

Клінічні прояви вірусної інфекції значною мірою залежать від концентрації збудника, стадії його реплікації та активності специфічної імунної відповіді на збудник [38,65]. У нашому випадку до основних клінічних проявів активованої EBV-інфекції у хворих на САХ належали: лімфаденопатія, біль/першіння в горлі, рецидивуючі (до 8-10 разів на рік) захворювання верхніх дихальних шляхів та ЛОР-органів, біль голови, тривалий субфебрилітет, артралгії (в основному великих суглобів: колінних,

кульшових, плечових), міалгії запаморочення, порушення когнітивних функцій, підвищена втома, загальна слабкість[42] .

У зв'язку з цим, усім 380 хворих на САХ були проведені дослідження рівня специфічних антитіл до EBV (IgM та IgG до капсидного антигену VCA та IgG до ядерного антигену EBNA) з використанням імуноферментного аналізу та визначення ДНК Епштейна-Барр вірусу в трьох біосередовищах (кров, слина, зішкріб слизової задньої стінки глотки) з використанням полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) (рисунок 5.1).

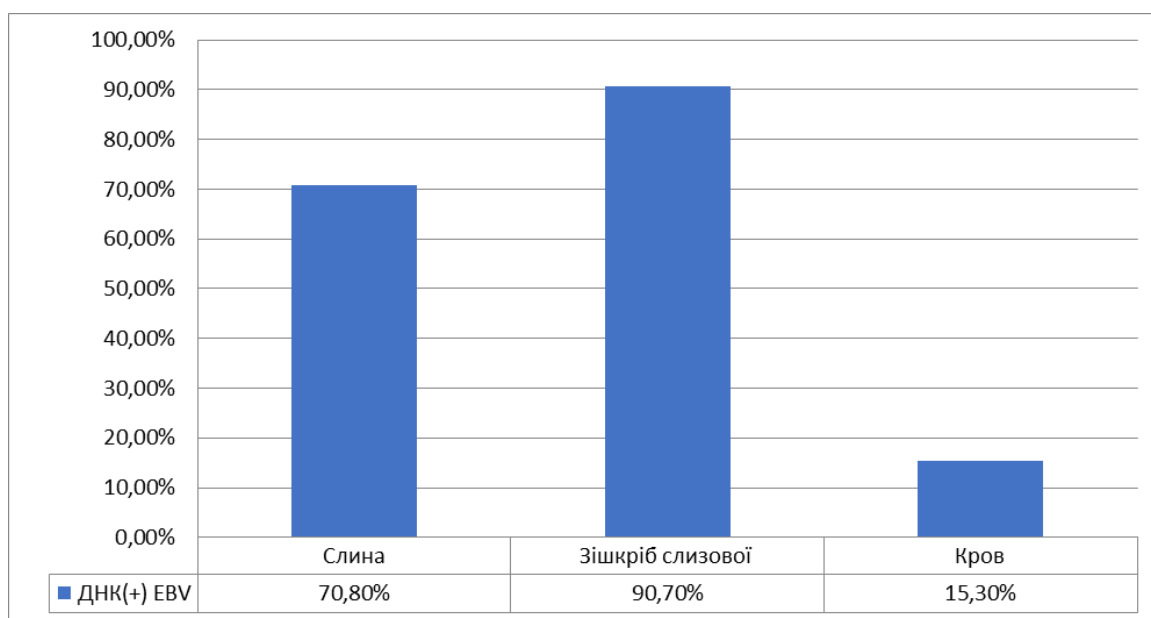


Рис. 5.1 Показники ідентифкації ДНК EBV у різних біологічних середовищах у хворих на САХ

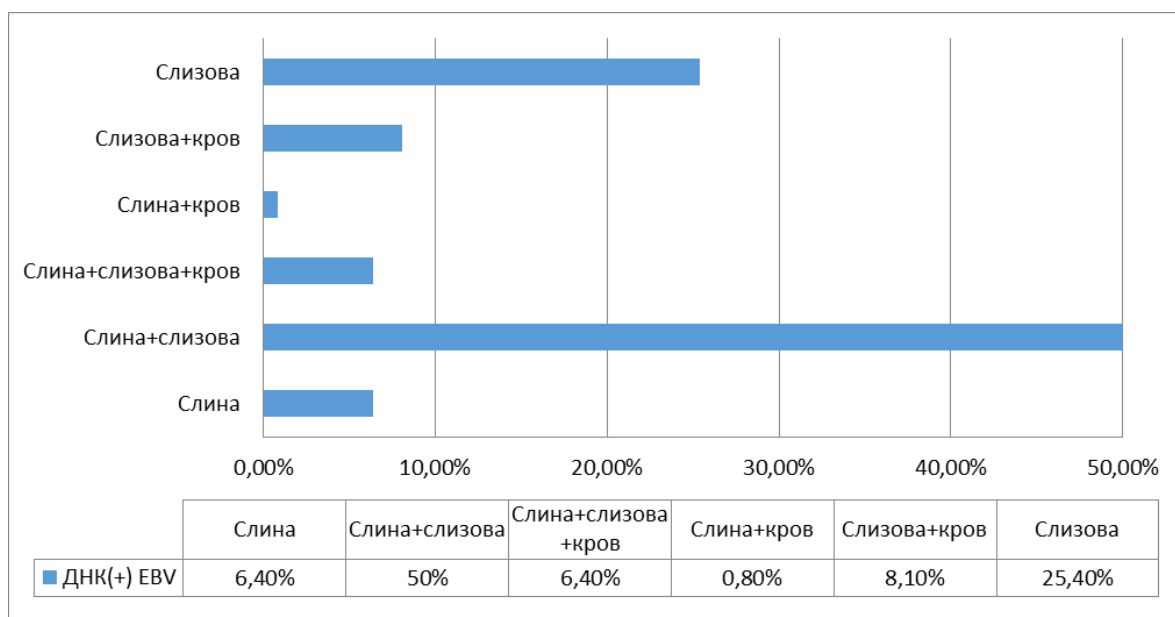


Рис. 5.2 Показники ідентифікації ДНК EBV у різних біологічних середовищах у хворих на САХ

З поданих даних рисунку 5.1, у 236 (62,1%) хворих на САХ, ДНК вірусу загалом була ідентифікована в слині у 167 (70,8%) хворих, у зішкрібах слизової – у 214 хворих (90,7%), у крові (в різних комбінаціях) – у 36 хворих (15,3%), причому (рис. 5.2) тільки в слині – в 13 (6,4%), тільки в зішкрібах слизової задньої стінки глотки – у 60 (25,4%) хворих. У 144 (37,9%) хворих на САХ ДНК EBV не виявлялась у жодному біосередовищі.

Усім 380 хворих на САХ паралельно були проведені дослідження рівня специфічних антитіла до EBV (IgM та IgG до капсидного антигену VCA та IgG до ядерного антигену EBNA) (рис. 5.3).

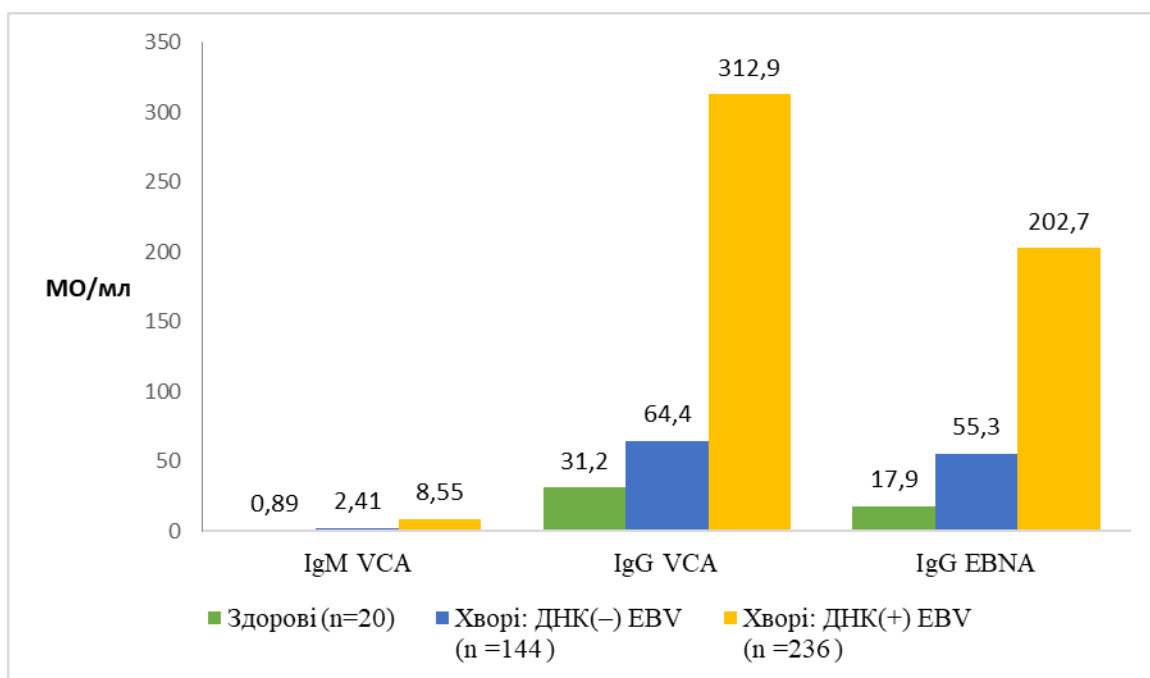


Рис. 5.3 Вміст специфічних імуноглобулінів класів М та G у сироватці крові здорових осіб та хворих на системні захворювання сполучної (М ± m)

Примітка:

1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між групами хворих

Як видно з поданих даних рис. 5.3, у хворих на САХ із ДНК (–) EBV вміст IgM VCA був у 2,6 раза, IgG VCA – у 2,1 раза, IgG EBNA – у 3,1 раза більшим порівнюючи зі здоровими особами. У хворих із ДНК (+) EBV – концентрація IgM VCA виявилася в 9,6 раза, IgG VCA виявилася в 10,3 раза, IgG EBNA – в 12,3 раза більшою, ніж у здорових осіб ($p < 0,001$).

Таким чином, у хворих на САХ поширеність хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції в активній фазі становила 62,1%, ДНК EBV; найчастіше виявлялася одночасно у двох чи трьох біосередовищах (у 68,2% хворих); тільки в одному біосередовищі – у 31,8% хворих (у слині – у 6,4%, у зішкрібках слизової – у 25,4% хворих). ДНК EBV у крові була ідентифікована тільки в різних комбінаціях у 36 (15,3%) хворих на САХ. У хворих на САХ із ДНК (+) EBV порівнюючи з хворими на САХ із ДНК (–) EBV спостерігалось

більша в 3,55 раза концентрація IgM VCA, у 4,86 раза – IgG VCA та в 3,67 раза – IgG EBNA.

Наступним нашим завданням було вивчення впливу miRPHK та BART на розвиток САХ на тлі активної та латентної хронічної EBV-інфекції (таблиця 5.1.).

Таблиця 5.1

Рівні miR-146a, -155, -13, -15 у сироватці крові здорових осіб та хворих на системні аутоімунні хвороби на тлі латентної та активної фази хронічної EBV-інфекції ($M \pm m$)

Показники (ум. од: U/6)	Здорові (n = 20)	Хворі (n = 380)	
		ДНК (–) EBV (n = 144)	ДНК (+) EBV (n = 236)
miR-155	0,04±0,01	0,08±0,015*	0,14±0,02*^
miR-146a	0,18±0,02	0,010±0,02*	0,04±0,015*^
BART-13*10 ⁶	0,00 (0,00, 0,01)	0,00 (0,00, 0,01)	7,01 (0,05; 53,52)***^^^
BART-15*10 ⁶	0,00 (0,00, 0,00)	0,00 (0,00, 0,00)	0,56 (0,01; 6,33)***^^^

Результати аналізу в досліджуваних групах протестовані відносно оцінки нормальності статистичного розподілу показників (U/6) і представлено в умовних одиницях (ум. од).

Примітка:

1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між групами хворих

Як видно з поданих даних таблиці 5.1 у пацієнтів із ДНК (+) EBV вміст miR-155 –у 1,75 раза був більшим, а miR-146a – у 2,50 раза меншим порівнюючи з хворими із САХ з EBV ДНК (–) ($p < 0,05$). Вірусні miR- BART-13 і BART-15 були ідентифіковані тільки у хворих САХ на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції й не виявлялися у хворих із ДНК (–) EBV ($p < 0,001$).

Таким чином, у хворих САХ на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції виявлені несприятливі прогностичні чинники щодо розвитку аутоімунного процесу, на що вказують зниження експресії miR-146a,

підвищення експресії miR-155, висока концентрація вірусних miR, особливо miR-BART-13.

Провідною системою яка забезпечує розпізнавання інфекцій, зокрема вірусів, є система Toll-подібні рецептори (TLRs), а саме TLR9. Тому, нами було поставлено завдання більш детально вивчити імунопатогенетичні механізми розвитку САХ за участю TLR9 та ризик розвитку ускладнення на тлі EBV-інфекції.

Таблиця 5.2

Показники експресії TLR9⁺-моноцитами й лімфоцитами периферійної крові хворих на системні аутоімунні хвороби на тлі латентної й активної фази хронічної EBV-інфекції та здорових осіб (M ± m)

Показники (%)		Здорові (n = 20)	Хворі (n = 380)	
			EBV (–) ДНК (n = 35)	EBV (+) ДНК (n = 48)
TLR9 ⁺ CD123 ⁺	моноцити	0,03 ± 0,01	0,06 ± 0,02	0,17 ± 0,04***^^
	лімфоцити	0,80 ± 0,12	1,60 ± 0,21**	3,34 ± 0,99***^^
	гранулоцити	0,014 ± 0,002	0,018 ± 0,010	0,025 ± 0,011

Примітка:

1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між підгрупами хворих

Як видно з поданих даних таблиці 5.2, у хворих на САХ із латентною фазою хронічної EBV-інфекції виявлена більша експресія TLR9 лімфоцитами, ніж у здорових осіб ($p < 0,01$). Натомість, у хворих на САХ з EBV ДНК(+), порівнюючи з хворими на САХ з EBV ДНК(–), спостерігалось вірогідне посилення (у 2,88 раза) експресії TLR9 в моноцитах ($p < 0,01$), у 2,08 раза – у лімфоцитах ($p < 0,01$) на тлі тенденції до збільшення експресії цих рецепторів гранулоцитами.

Таким чином, було доведено, що TLRs активно беруть участь у формуванні аутоімунних реакцій, а наявність активної EBV-інфекції через

пряму та непряму активацію Т-клітин і аутореактивних В-лімфоцитів може сприяти загостренню і прогресуванню аутоімунних хвороб [35].

Таблиця 5.3.

Показники фагоцитарної та оксидної активності нейтрофілів і моноцитів периферійної крові здорових осіб та хворих на системні аутоімунні хвороби на тлі латентної та активної фази хронічної EBV-інфекції ($M \pm m$)

Показники (%)	Здорові (n = 20)	Хворі (n = 380)	
		ДНК (–) EBV (n = 144)	ДНК (+) EBV (n = 236)
1	2	3	4
ФПН сп.	5,70 ± 0,48	6,14 ± 1,17	7,91 ± 2,20
ФПН ст. (E. coli)	90,0 ± 9,34	86,0 ± 8,76	82,2 ± 6,89
1	2	3	4
ФПМ сп.	8,80 ± 1,86	7,62 ± 2,16	6,05 ± 1,07^
ФПМ ст. (E. coli)	81,0 ± 8,12	75,0 ± 7,12	64,4 ± 3,01*
ОВН сп.	7,14 ± 1,21	9,64 ± 2,12	10,7 ± 2,10
ОВН ст. (E. coli)	81,5 ± 5,51	76,7 ± 3,13	73,0 ± 4,65
ОВМ сп.	4,92 ± 1,54	5,14 ± 1,04	8,02 ± 1,02^
ОВМ ст. (E. coli)	68,7 ± 5,32	56,5 ± 3,06*	52,9 ± 1,36*

Примітка:

1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між підгрупами хворих

Як видно з поданих даних таблиці 5.3 у хворих у латентній фазі хронічної EBV-інфекції порівнюючи з контрольною групою осіб встановлено тенденцію до підвищення спонтанної захоплюючої та оксидної здатності нейтрофілів та оксидантно спонтанної активності моноцитів, а також зниження стимульованої захоплюючої й оксидної здатності нейтрофілів; спонтанної і стимульованої захоплюючої здатності моноцитів і стимульованої оксидної здатності моноцитів ($p > 0,05$). Натомість, у пацієнтів в активній фазі хронічної EBV-інфекції порівнюючи зі здоровими особами

виявилася зниження стимульованої захоплюючої ($64,4 \pm 3,01\%$; $p < 0,05$) та оксидної здатності моноцитів ($52,9 \pm 1,36\%$; $p < 0,05$). У хворих на САХ із ДНК (+) EBV порівнюючи з хворими на САХ із ДНК (–) EBV спостерігалася зменшення в 1,26 раза ($6,05 \pm 1,07\%$, $p < 0,05$) спонтанної захоплюючої здатності моноцитів та збільшення в 1,56 раза спонтанної оксидної здатності моноцитів ($8,02 \pm 1,02\%$, $p < 0,05$).

Таким чином, у хворих на САХ з активною фазою хронічної EBV-інфекції порівнюючи з хворими на САХ із латентною фазою хронічної EBV-інфекції спостерігалася зменшення в 1,26 раза спонтанної захоплюючої здатності моноцитів та збільшення в 1,56 раза спонтанної оксидної здатності моноцитів.

Проведено дослідження популяційного та субпопуляційного складу лімфоцитів у досліджуваних групах хворих (таблиця 5.4.)

Як видно з поданих даних таблиці 5.4, порівнюючи зі здоровими особами у хворих ДНК (+) EBV та хворих із ДНК (–) EBV виявлено вірогідно більша кількість $CD25^{+}$ - і $CD3^{+}HLADR^{+}$ -лімфоцитів ($p < 0,05$ вірогідно більша кількість (в 1,68 раза) $CD16^{+}/56^{+}$ -лімфоцитів, у 2,21 раза $CD25^{+}$ -лімфоцитів, в 1,86 раза – $CD3^{+}HLADR^{+}$ -лімфоцитів та в 1,64 раза – числа $CD4^{+}/25^{+}$ -лімфоцитів. У хворих на САХ із ДНК (+) EBV порівнюючи з хворими з ДНК EBV (–) спостерігалася більша в 1,29 раза кількість $CD3^{+}/8^{+}$ -лімфоцитів ($29,7 \pm 2,45\%$), в 1,35 раза кількість $CD19^{+}$ -лімфоцитів ($19,2 \pm 2,12\%$) та в 1,81 раза – кількості $CD4^{+}/25^{+}$ -лімфоцитів ($13,2 \pm 2,16\%$) ($p < 0,05$).

Таким чином, у хворих на САХ з активною фазою EBV-інфекції порівнюючи з хворими на САХ із ДНК (–) EBV встановлено більша в 1,29 раза кількість $CD3^{+}/8^{+}$ -лімфоцитів, в 1,35 раза кількість $CD19^{+}$ -лімфоцитів та в 1,81 раза – кількості $CD4^{+}/25^{+}$ -лімфоцитів ($p < 0,05$).

Таблиця 5.4

Показники популяційного та субпопуляційного складу лімфоцитів у здорових осіб та хворих на системні аутоімунні хвороби з латентною та активною фазою хронічної EBV-інфекції ($M \pm m$)

Показники (%)	Здорові (n = 20)	Хворі (n = 380)	
		ДНК (-) EBV (n = 144)	ДНК (+) EBV (n = 236)
CD3 ⁺ -лімфоцити	68,3 ± 5,10	70,5 ± 6,41	74,5 ± 5,12
CD3 ⁺ /4-лімфоцити	36,3 ± 3,26	42,0 ± 4,01	45,0 ± 5,64
CD3 ⁺ /8 ⁺ -лімфоцити	20,6 ± 3,91	23,1 ± 2,55	29,7 ± 2,45*^
CD19 ⁺ -лімфоцити	11,7 ± 1,67	14,2 ± 2,09	19,2 ± 2,12*^
CD16 ⁺ /56 ⁺ -лімфоцити	9,77 ± 1,49	11,6 ± 2,45	16,5 ± 1,67*
CD25 ⁺ -лімфоцити	9,15 ± 2,09	14,5 ± 2,87*	20,2 ± 3,29*
CD3 ⁺ HLA DR ⁺ -лімфоцити	15,1 ± 1,17	22,0 ± 2,34*	28,1 ± 3,46*
CD4 ⁺ /25 ⁺ -лімфоцити	8,05 ± 3,51	7,31 ± 3,23	13,2 ± 2,16*^

Примітка:

1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між підгрупами хворих

Проведено дослідження рівнів імуноглобулінів класів IgM, IgG, IgA та IgE, циркулюючих імунних комплексів, С3-компонента комплементу, кріоглобулінів, кріофібриногену та інтерферону альфа в здорових осіб та хворих на системні аутоімунні хвороби з латентною та активною фазою хронічної EBV-інфекції (таблиця 5.5).

Як видно з поданих даних таблиці 5.5, концентрація IgM і IgA в крові хворих на САХ в активній та латентній фазах хронічної EBV-інфекції вірогідно не відрізнялася від показників здорових осіб ($p > 0,05$). Що

стосується вмісту інших імуноглобулінів, то рівень IgG та IgE виявився вірогідно вищим ($p < 0,05$) у хворих в активній фазі хронічної EBV-інфекції порівнюючи зі здоровими

особами. Вірогідної різниці в показниках рівня загальних імуноглобулінів у хворих досліджуваних груп виявлено не було. Як видно з поданих даних таблиці 5.5, у хворих на САХ із ДНК (+) EBV вміст ІФН- α в слині був в 1,67 раза, а в крові – в 1,35 раза більшим ($p < 0,05$) порівнюючи з хворими на САХ із ДНК (–) EBV ($5,32 \pm 1,23$ пк/мл) та здоровими особами ($4,02 \pm 1,08$ пк/мл).

Таблиця 5.5

Рівні імуноглобулінів класів IgM, IgG, IgA та IgE та інтерферону альфа в здорових осіб та хворих на системні аутоімунні хвороби з латентною та активною фазою хронічної EBV-інфекції ($M \pm m$)

Показники		Одиниці виміру	Здорові (n = 20)	Хворі (n = 380)	
				ДНК (–) EBV (n = 236)	ДНК (+) EBV (n = 144)
Ig	M	г/л.	$1,12 \pm 0,31$	$1,48 \pm 0,44$	$1,98 \pm 0,44$
	G	г/л	$11,7 \pm 2,24$	$14,9 \pm 2,65$	$16,6 \pm 2,34^*$
	A	г/л	$2,02 \pm 0,38$	$2,20 \pm 0,45$	$2,75 \pm 0,98$
	E	МО/мл	$48,3 \pm 9,18$	$81,1 \pm 7,16^*$	$99,8 \pm 8,54^*$
ІФН- α	кров	пк/мл	$4,02 \pm 1,08$	$5,32 \pm 1,23$	$7,21 \pm 1,08^{*\wedge}$
	слина	пк/мл	$8,32 \pm 1,28$	$10,1 \pm 1,31$	$16,2 \pm 2,29^{*\wedge}$

Результати аналізу імуноглобулінів протестовані відносно оцінки нормальності статистичного розподілу показників (R) і представлені в умовних одиницях (ум. од.).

Примітка:

1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. \wedge – $p < 0,05$; $\wedge\wedge$ – $p < 0,01$; $\wedge\wedge\wedge$ – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між підгрупами хворих

Як видно з даних таблиці 5.6, у хворих на САХ із ДНК (–) EBV рівень ЦІК виявився вірогідно в 1,54 раза, а у хворих на САХ із ДНК (+) EBV – в 1,85 раза більшим, ніж у здорових осіб ($p<0,05$). Однак, вірогідної різниці між ЦІК у хворих на САХ у двох дослідних групах виявлено не було. Рівень С3-компонента комплементу у хворих на САХ із ДНК (–) EBV був у 2,50 раза, а у хворих на САХ із ДНК (+) EBV – у 2,80 раза меншим порівнюючи зі здоровими особами ($p<0,05$).

Таблиця 5.6

Вміст циркулюючих імунних комплексів, С3-компонента комплементу, кріоглобулінів, кріофібриногену в здорових осіб та хворих на системні аутоімунні хвороби з латентною та активною фазою хронічної EBV-інфекції ($M \pm m$)

Показники	Одиниціви міру	Здорові (n =20)	Хворі (n = 380)	
			ДНК(–) EBV (n =236)	ДНК(+) EBV (n =144)
ЦІК	г/л	$3,52 \pm 0,48$	$5,42 \pm 0,81^*$	$6,92 \pm 0,63^*$
С3	г/л	$3,42 \pm 0,68$	$1,36 \pm 0,77^*$	$1,21 \pm 0,87^*$
Кріоглобуліни	г/л	$0,48 \pm 0,10$	$0,81 \pm 0,29$	$1,73 \pm 0,46^{*\wedge}$
Кріофібриноген	ум. од.	$0,00 \pm 0,00$	$0,50 \pm 0,04$	$0,89 \pm 0,09$

Примітка:

1. * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. \wedge – $p<0,05$; $\wedge\wedge$ – $p<0,01$; $\wedge\wedge\wedge$ – $p<0,001$ – вірогідна різниця між підгрупами хворих

Вміст кріоглобулінів був вірогідно ($p<0,05$) високим у хворих в активній фазі хронічної EBV-інфекції ($1,73 \pm 0,46$ г/л) порівнюючи з пацієнтами в латентній фазі інфекції ($0,81 \pm 0,29$ г/л) та здоровими особами

($0,48 \pm 0,10$ г/л). Окрім цього, у хворих дослідних груп був виявлений підвищений рівень кріофібриногену.

Таким чином, у хворих на САХ в активній фазі хронічної EBV-інфекції порівнюючи з пацієнтами в латентній фазі хронічної EBV-інфекції виявилися вірогідно вища концентрація кріоглобулінів (у 2,14 раза), сироваткового ІНФ- α (у 1,35 раза) та ІНФ- α в слині (в 1,67 раза). Окрім цього, у пацієнтів із ДНК (+) EBV порівнюючи зі здоровими особами встановлено вірогідно більша концентрація IgG, IgE ЦК ($p < 0,05$) на тлі вірогідно зниженого рівня С3-компонента комплементу ($p < 0,05$).

5.2 Імунні та імунозалежні молекулярно-генетичні механізми перебігу системного червоного вовчака, системних васкулітів, ревматоїдного артрити і псоріатичної хвороби в хворих на тлі активної та латентної фази хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції

Метою цього розділу було вивчення імунозалежних механізмів та молекулярно-генетичних особливостей у пацієнтів із системним червоним вовчаком, системними васкулітами, ревматоїдним артритом і псоріатичною хворобою на тлі активованої та латентної фази хронічної EBV-інфекції. До підгрупи хворих з активною фазою хронічної EBV-інфекції увійшли пацієнти з наступними нозологіями: СЧВ EBV (+) $n = 50$ (71,4%); СВ EBV (+) $n = 63$ (70,0%); РА EBV (+) $n = 19$ (15,8%); ПХ EBV (+) $n = 12$ (12,0%).

Результати дослідження ДНК EBV у трьох біосередовищах (кров, слина, зішкріб слизової) подані на рисунку 5.4.

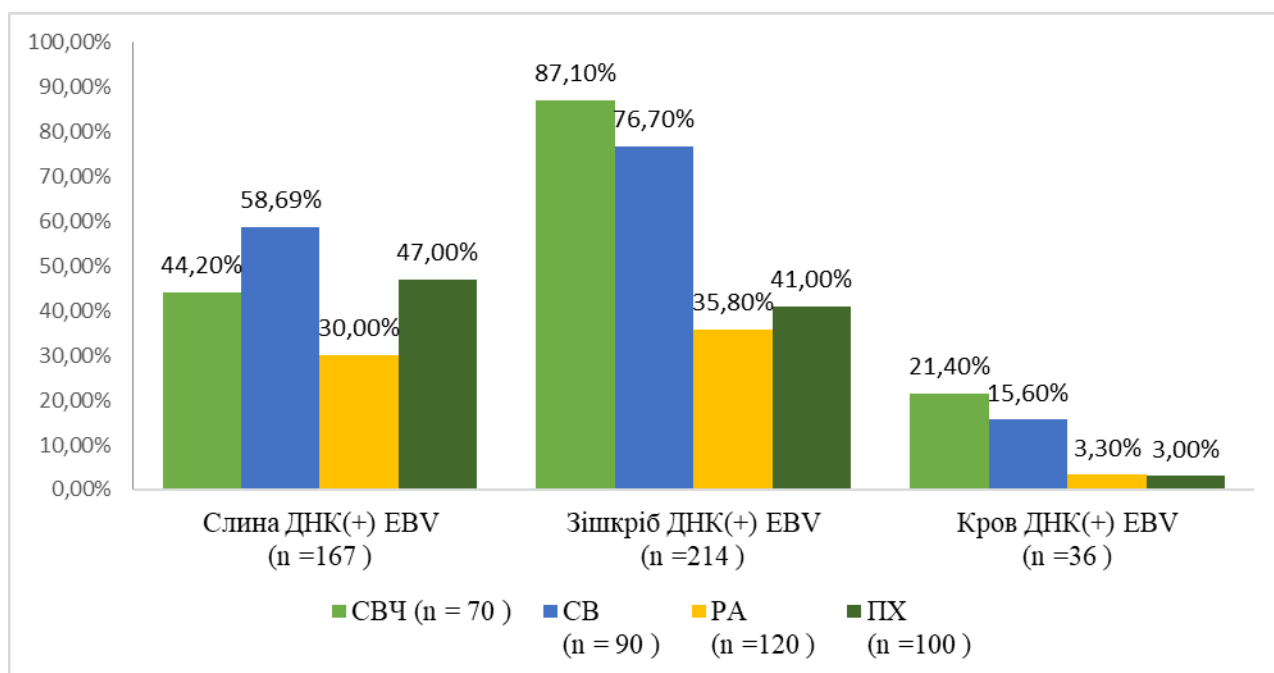


Рис. 5.4 Відносні показники виявлення ДНК EBV у слині, зішкрібах слизової і крові хворих на СЧВ, СВ, РА і ПХ із латентною та активною фазою хронічної EBV-інфекції ($M \pm m$)

Як видно з поданих даних рис. 5.4, ДНК EBV частіше була ідентифікованою у всіх біосередовищах у хворих на СВ і СЧВ, а в пацієнтів із РА і ПХ активна фаза хронічної EBV-інфекції виявлялася рідше (1,5–2 раза). ДНК EBV у хворих на СЧВ і СВ виявлялася найчастіше в зішкрібах слизової оболонки задньої стінки глотки. У ДНК EBV частіше була ідентифікована у хворих на СВ і СЧВ.

Проведений аналіз рівнів специфічних імуноглобулінів у хворих різних нозологічних груп САХ (рис. 5.5). Як видно з поданих даних рис. 5.5 концентрація IgM і IgG до капсидного антигену (EBV-VCA) й IgG до ядерного антигену (EBV-EBNA) вірусу в пацієнтів усіх нозологічних форм САХ на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції були вірогідно більшими від показників здорових осіб. Вміст IgM-VCA та IgG EBNA у хворих з EBV ДНК(+) всіх нозологічних груп був приблизно в 10,2 раза вірогідно вищим ($p < 0,001$) порівнюючи зі здоровими особами. Найменша концентрація EBV-специфічних антитіл була виявлена у хворих на РА і ПХ.

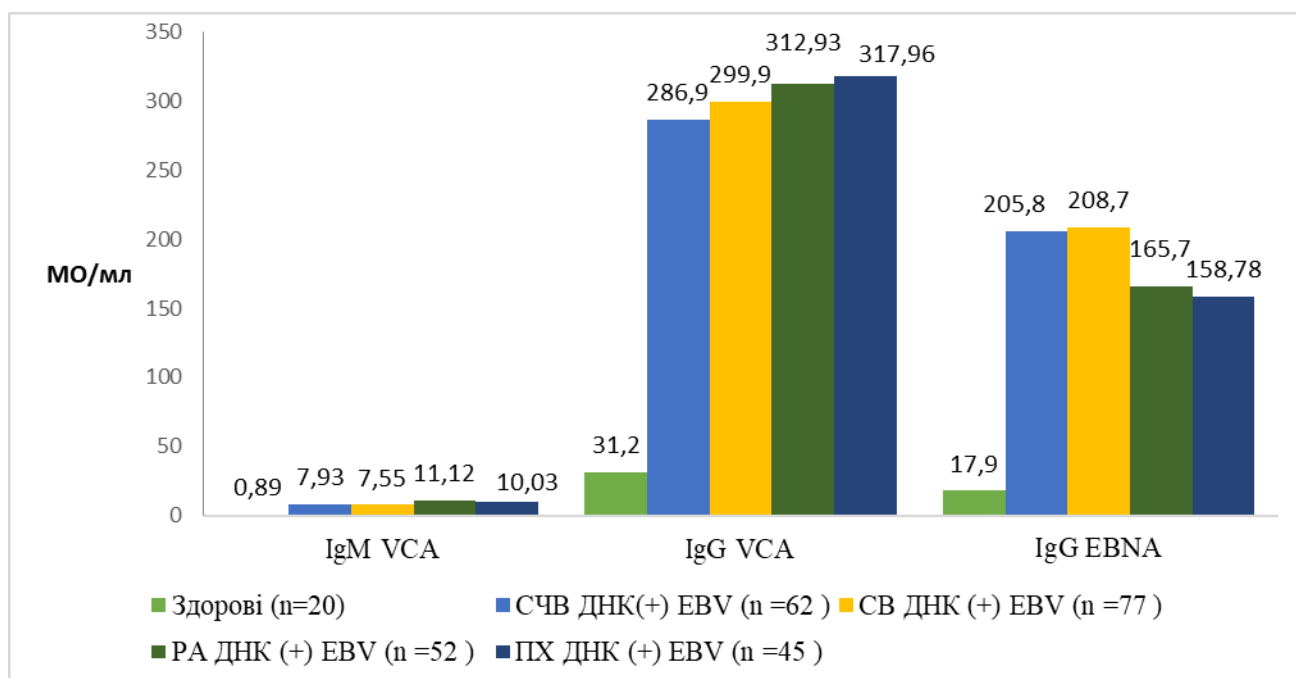


Рис. 5.5 Вміст специфічних імуноглобулінів класів М та G у сироватці крові здорових осіб та хворих на СЧВ, СВ, РА, ПХ з активною фазою хронічної EBV-інфекції ($M \pm m$)

Таким чином, у всіх хворих на САХ спостерігався високий вміст EBV-специфічних імуноглобулінів (VCA IgM, VCA IgG, EBNA IgG), рівень яких приблизно в 10,2 раза був вищим, ніж у здорових осіб ($p < 0,001$), причому у хворих на РА і ПХ їх концентрація була дещо нижчою, ніж у хворих на СЧВ і СВ.

Експресія TLR9⁺-моноцитами виявилася вірогідно вищою в 6,33 раза ($p < 0,001$) в пацієнтів зі СЧВ, у 6 разів ($p < 0,001$) – у пацієнтів зі СВ, у 5 разів – у пацієнтів із ревматоїдним артритом ($p < 0,05$), у 5,33 раза – у пацієнтів із ПХ ($p < 0,05$) порівнюючи зі здоровими особами. Експресія TLR9⁺-лімфоцитами хворих усіх нозологічних груп також була вірогідно вищою, ніж у здорових осіб ($0,80 \pm 0,12\%$). У лімфоцитах найвища щільність цього рецептору виявилася у хворих зі СЧВ ($3,40 \pm 0,95\%$) та СВ ($3,30 \pm 0,46\%$), що було в 4,25 і 4,13 раза більшим порівнюючи зі здоровими особами ($p < 0,05$). Експресія TLR9⁺ в гранулоцитах у хворих усіх чотирьох груп вірогідно була більшою, ніж у здорових осіб ($0,014 \pm 0,002\%$), однак у пацієнтів зі СЧВ

(0,020±0,004%) і СВ (0,019±0,003%), щільність цього рецептору була найбільшою, а у хворих на РА і ПХ – найменшою[312] (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Показники експресії TLR9⁺-моноцитами й лімфоцитами периферійної крові здорових осіб та хворих на СЧВ, СВ, РА і ПХ із латентною та активною фазою хронічної EBV-інфекції (M ± m)

Показники (%)		Здорові (n=20)	Хворі на САХ із ДНК (+) EBV			
			СЧВ (n = 62)	СВ (n = 77)	РА (n = 52)	ПХ (n = 45)
LR9 ⁺ D123 ⁺ (%)	Моноцити	0,03 ± 0,01	0,19 ± 0,003***	0,18 ± 0,03***	0,15 ± 0,03*	0,16 ± 0,03*
	Лімфоцити	0,80 ± 0,12	3,40 ± 0,95*	3,30 ± 0,46*	2,75 ± 0,76*	2,85 ± 0,16*
	Гранулоцити	0,014±0,002	0,025 ± 0,004*	0,029 ± 0,003*	0,016 ± 0,004*	0,017 ± 0,002*

Примітка:

1. * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. ^ – p<0,05; ^^ – p<0,01; ^^ – p<0,001 – вірогідна різниця між показниками хворих зі СЧВ та хворими інших груп
3. ° – p<0,05, °° – p<0,01, °°° – p<0,001 – вірогідна різниця між показниками хворих зі СВ та хворими інших груп
4. ˇ – p<0,05, ˇˇ – p<0,01, ˇˇˇ – p<0,001 – вірогідна різниця між показниками хворих із РА та хворими інших груп

Таким чином, у хворих на СЧВ і СВ в активній фазі EBV-інфекції була виявлена вірогідно висока експресія рецептору TLR9⁺ моноцитами, лімфоцитами та гранулоцитами порівнюючи зі здоровими особами, причому більш виражена експресія вказаного рецептору була у хворих на СЧВ і СВ (p>0,05).

Проведений аналіз результатів дослідження фагоцитарної активності моноцитів та нейтрофілів у хворих САХ різних нозологічних груп з EBV ДНК(+) (таблиця 5.8).

Таблиця 5.8

Показники фагоцитарної та оксидної активності нейтрофілів і моноцитів периферійної крові здорових осіб та хворих на СЧВ, СВ, РА і ПХ з активною фазою хронічної EBV-інфекції ($M \pm m$)

Показники	Здорові (n = 20)	Хворі (n = 380)			
		СЧВ ДНК (+) EBV (n = 62)	СВ ДНК (+) EBV (n = 77)	РА ДНК (+) EBV (n = 52)	ПХ ДНК (+) EBV (n = 45)
ФПН сп.	5,70±0,48	11,3±1,32*	12,7±2,24*	8,89±1,12*	9,03±1,23*
ФПН ст. (E. coli)	90,0±8,34	69,9±5,35*	68,0±5,56*	77,1±6,76	82,1±8,88
ФПМ сп.	8,80±1,86	5,98±1,56	6,86±1,78	6,88±1,78	7,18±1,89
ФПМ ст. (E. coli)	81,0±8,12	5,98±1,56	58,8±4,54*	68,7±6,77	67,1±7,57
ОВН сп.	7,14±2,21	9,04±2,34	9,96±2,56	7,76±4,54	8,45±3,04
ОВН ст. (E. coli)	81,5±5,51	54,6±6,57*	54,6±5,87*	69,5±4,32	68,6±5,89
ОВМ сп.	4,92±1,54	7,11±1,17	6,02±1,09	5,88±1,56	5,12±1,90
ОВМ ст. (E. coli)	68,8±5,32	52,7±3,34*	51,7±4,65*	55,1±4,09	54,8±4,77

Примітка:

1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих зі СЧВ та хворими інших груп із ДНК (+) BV
3. ° – $p < 0,05$, °° – $p < 0,01$, °°° – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих зі СВ та хворими інших груп із ДНК (+) EBV
4. ~ – $p < 0,05$, ^^ – $p < 0,01$, ^^ – $p < 0,001$ вірогідна різниця між показниками хворих із РА та хворими інших груп із ДНК (+) EBV

Як видно з поданих даних таблиці 5.8 ми спостерігали вірогідне підвищення спонтанної захоплюючої здатності нейтрофілів у хворих з EBV ДНК (+) при СЧВ (11,3±1,32%), СВ (12,7±2,24%), РА (9,89±1,12%) і ПХ (9,03±1,23%) ($p < 0,05$). Стимульована захоплююча здатність нейтрофілів виявилася вірогідно ($p < 0,05$) зниженою порівнюючи зі здоровими особами (90,0±8,34%) у хворих на СЧВ (69,9±5,35%) та СВ (68,0±5,56%). У хворих на

РА і ПХ стимульована захоплююча здатність нейтрофілів мала тенденцію до зниження. Спонтанна захоплююча здатність моноцитів виявилася зниженою у хворих усіх груп, особливо у хворих на СЧВ (в 1,47 раза). Стимульована захоплююча здатність моноцитів виявилася вірогідно нижчою у хворих на СЧВ ($57,1 \pm 6,12\%$) і СВ ($58,8 \pm 4,54\%$) порівнюючи зі здоровими особами ($81,0 \pm 8,12\%$, $p < 0,05$), а у хворих на РА і ПХ цей показник вірогідно не відрізнявся від показника здорових осіб.

Спонтанна оксидна здатність нейтрофілів у всіх хворих була підвищеною, особливо у хворих на СЧВ (в 1,27 раза) і хворих на СВ (в 1,49 раза) порівнюючи зі здоровими особами. Симульована оксидна здатність нейтрофілів, навпаки, була зниженою у всіх хворих, особливо у хворих на СЧВ і СВ порівнюючи зі здоровими особами ($p < 0,05$). Спонтанна оксидна здатність моноцитів у хворих усіх груп вірогідно не відрізнялася від даних здорових осіб ($4,92 \pm 1,54\%$), однак у хворих на СЧВ і СВ вона була вищою порівнюючи з контрольною групою здорових осіб. Стимульована оксидна здатність моноцитів у хворих усіх груп порівнюючи з групою здорових ($68,8 \pm 5,32\%$) виявилася меншою, однак із вірогідною різницею ($p < 0,05$) у хворих на СЧВ ($52,7 \pm 3,34\%$) та хворих на СВ ($51,7 \pm 4,65\%$).

Таким чином, порівнюючи зі здоровими особами у хворих усіх груп спостерігалось вірогідне підвищення спонтанної захоплюючої здатності нейтрофілів (більш виражене у хворих на СЧВ), вірогідне зниження стимульованої захоплюючої та оксидативної здатності нейтрофілів і моноцитів у цих хворих ($p < 0,05$).

Проведено дослідження клітинного імунітету у хворих на САХ різних нозологічних груп в активній фазі хронічної EBV-інфекції (таблиця 5.9).

Таблиця 5.9

**Показники популяційного та субпопуляційного складу лімфоцитів у
здорових осіб та хворих на СЧВ, СВ, РА і ПХ із латентною та активною
фазою хронічної EBV-інфекції (М ± m)**

Показник и	Здорові (n = 20)	Хворі на САХ із ДНК (+) EBV			
		СЧВ (n = 62)	СВ (n = 77)	РА (n = 52)	ПХ (n = 45)
CD3 ⁺ - лімфоцити	68,4±5,1 0	72,5±7,43	71,9±4,34	72,7±4,45	74,4±5,45
CD3 ⁺ /4 ⁺ - лімфоцити	36,4±3,2 6	43,7±5,43	45,7±6,53	40,8±4,26	42,7±5,26
CD3 ⁺ /8- лімфоцити	20,7±2,9 1	32,9±2,45*	30,3±3,01*	25,6±2,02	24,6±2,91
CD19 ⁺ - лімфоцити	11,8±2,6 7	22,5±2,01**	21,7±2,54**	17,2±1,84* ^	16,1±1,27^^ o
CD16 ⁺ /56 ⁺ - лімфоцити	9,77±1,4 9	13,9±2,14	13,2±1,89	12,6±2,47	11,9±1,28
CD25 ⁺ - лімфоцити	9,15±2,0 9	13,6±2,53	12,6±1,56	11,8±1,65	11,1±1,16
CD3 ⁺ HLA DR ⁺ - лімфоцити	15,6±2,5 1	20,2±3,66	19,3±2,57	17,8±1,26	16,9±1,45
CD4 ⁺ /25 ⁺ - лімфоцити	8,29±1,0 9	17,6±2,15** *	16,9±2,46** *	11,4±2,07°	11,9±1,98°

Примітка:

1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих зі СЧВ та хворими інших груп
3. ° – $p < 0,05$, °° – $p < 0,01$, °°° – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих зі СВ та хворими інших груп
4. ~ – $p < 0,05$, ~ – $p < 0,01$, ~ – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих із РА та хворими інших груп

Як видно з поданих даних таблиці 5.9 число CD3⁺-, CD3⁺/4⁺-, CD16⁺/56⁺-, CD25⁺-, CD3⁺ HLA DR⁺-лімфоцитів у всіх групах хворих вірогідно не відрізнялося від норми. Натомість, число Т-цитотоксичних, В-лімфоцитів та CD4⁺/25⁺-лімфоцитів у хворих на СЧВ, СВ і РА було більшим порівнюючи зі здоровими особами ($p < 0,05$). Число Т-цитотоксичних лімфоцитів виявилось найвищим у хворих на СЧВ і СВ і було відповідно в

1,59 і 1,46 раза більшим, ніж у здорових осіб. У хворих на РА і ПХ кількість цих клітин вірогідно не відрізнялися від показника здорових осіб. Кількість $CD19^+$ -лімфоцитів також була найбільшою у хворих на СЧВ і СВ відповідно в 1,91 та 1,84 раза, ніж у здорових осіб ($p < 0,01$) та більше, ніж у хворих на РА ($p < 0,05$) та ПХ ($p < 0,01$). Виявлено, що число $CD16^+/56^+$ -лімфоцитів у хворих усіх груп було більшим, ніж у здорових осіб, особливо у хворих на СЧВ і СВ ($p > 0,05$). Порівнюючи зі здоровими особами кількість лімфоцитів із рецептором до ІЛ2 ($CD25^+$ -лімфоцити) та число $CD3^+$ HLA DR^+ -лімфоцитів хоча й були більшими, порівнюючи зі здоровими особами, однак вірогідно не відрізнялися від них ($p > 0,05$). У хворих на СЧВ і СВ, порівнюючи зі здоровими особами, виявлено вірогідно високу кількість $CD4^+/25^+$ -регуляторних лімфоцитів ($p < 0,01$), а у хворих на РА і ПХ число цих клітин було вірогідно меншим, ніж у хворих на СВ ($p < 0,05$).

Таким чином, порівнюючи зі здоровими особами, у хворих на СВ і особливо у хворих на СЧВ на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції спостерігалось вірогідне підвищення Т-цитотоксичних, В-лімфоцитів та $CD4^+/25^+$ -регуляторних лімфоцитів. У хворих на РА і ПХ, порівнюючи з хворими на СЧВ і СВ, виявлено вірогідну меншу кількість В-лімфоцитів (особливо у хворих на ПХ), $CD25^+$ -, $CD3^+$ HLA DR^+ -лімфоцитів та $CD4^+/25^+$ -регуляторних лімфоцитів.

Були проведені дослідження концентрації загальних імуноглобулінів класів IgM, IgG, IgA та IgE, циркулюючих імунних комплексів, С3-компонента комплементу, кріоглобулінів, інтерферону альфа в крові і слині здорових осіб та хворих на СЧВ, СВ, РА і ПХ з активною фазою хронічної EBV-інфекції (таблиця 5.10).

Як видно з поданих даних таблиці 5.10 вміст імуноглобуліну всіх класів у пацієнтів досліджуваних груп виявився більшим, ніж у здорових осіб ($p > 0,05$).

Таблиця 5.10

Рівні імуноглобулінів класів IgM, IgG, IgA та IgE, інтерферону альфа в здорових осіб та хворих на СЧВ, СВ, РА і ПХ з активною фазою хронічної EBV-інфекції ($M \pm m$)

Показники		Одиниця виміру	Здорові (n = 20)	Хворі на САХ із ДНК (+) EBV			
				СЧВ (n = 62)	СВ (n = 77)	РА (n = 52)	ПХ (n = 45)
Ig	М	г/л	1,12±0,31	1,96±0,61	1,84±0,67	1,27±0,89	1,14±0,56
	G	г/л	11,7±2,24	17,6±3,94	16,8±3,56	13,4±2,32	12,8±2,68
	A	г/л	2,02±0,38	3,04±0,21	2,98±0,92	2,45±0,82	2,24±0,93
	E	МО/мл	48,3±9,18	101,3 ± 5,65*	98,7 ± 12,32*	61,8±15,4	73,7±12,2
ІФН-α	Кров	пк/мл	2,00±0,31	5,07 ± 1,11*	4,02±1,78	3,09±1,01	2,89±0,88
	Слина	пк/мл	8,32±1,28	15,9 ± 2,01*	16,2 ± 1,28*	12,9±2,87	11,9±2,98

Примітка:

1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^^ – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих зі СЧВ та хворими інших груп
3. ° – $p < 0,05$, °° – $p < 0,01$, °°° – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих зі СВ та хворими інших груп
4. ~ – $p < 0,05$, ^^ – $p < 0,01$, ^^^ – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих із РА та хворими інших груп

У хворих на СЧВ та СВ концентрація IgE також виявилася вірогідно більшою, ніж у здорових осіб ($p < 0,05$).

У сироватці крові хворих на СЧВ ($5,07 \pm 1,91$ пк/мл, $p < 0,05$) концентрація ІФН-α була підвищеною порівнюючи зі здоровими особами. Аналогічне підвищення рівня ІФН-α у слині виявилось в усіх пацієнтів, концентрація якого порівнюючи зі здоровими особами була вірогідно вищою у хворих на СЧВ ($15,9 \pm 2,01$ пк/мл, $p < 0,05$) й у хворих на СВ ($16,2 \pm 1,28$ пк/мл, $p < 0,05$). Вірогідної різниці між іншими групами хворих та показниками здорових осіб не виявлено ($p > 0,05$).

Вміст ЦІК у хворих на СЧВ ($7,42 \pm 1,21$ г/л) і СВ ($7,82 \pm 2,43$ г/л) був вірогідно більшим, ніж у здорових осіб ($4,52 \pm 0,48$ г/л), а у хворих на ПХ

($5,03 \pm 1,11$ г/л, $p < 0,05$) був вірогідно нижчим, ніж у хворих на СЧВ. Рівень С3-компонента комплементу виявився найбільш зниженим у хворих на СЧВ ($1,01 \pm 0,12$ г/л, $p < 0,01$) та хворих на СВ ($1,17 \pm 0,73$ г/л, $p < 0,05$) порівнюючи зі здоровими особами ($3,42 \pm 0,68$ г/л). У пацієнтів із РА і ПХ концентрація С3-компоненту комплементу вірогідно не відрізнявся від показника здорових осіб (рисунок 5.6).

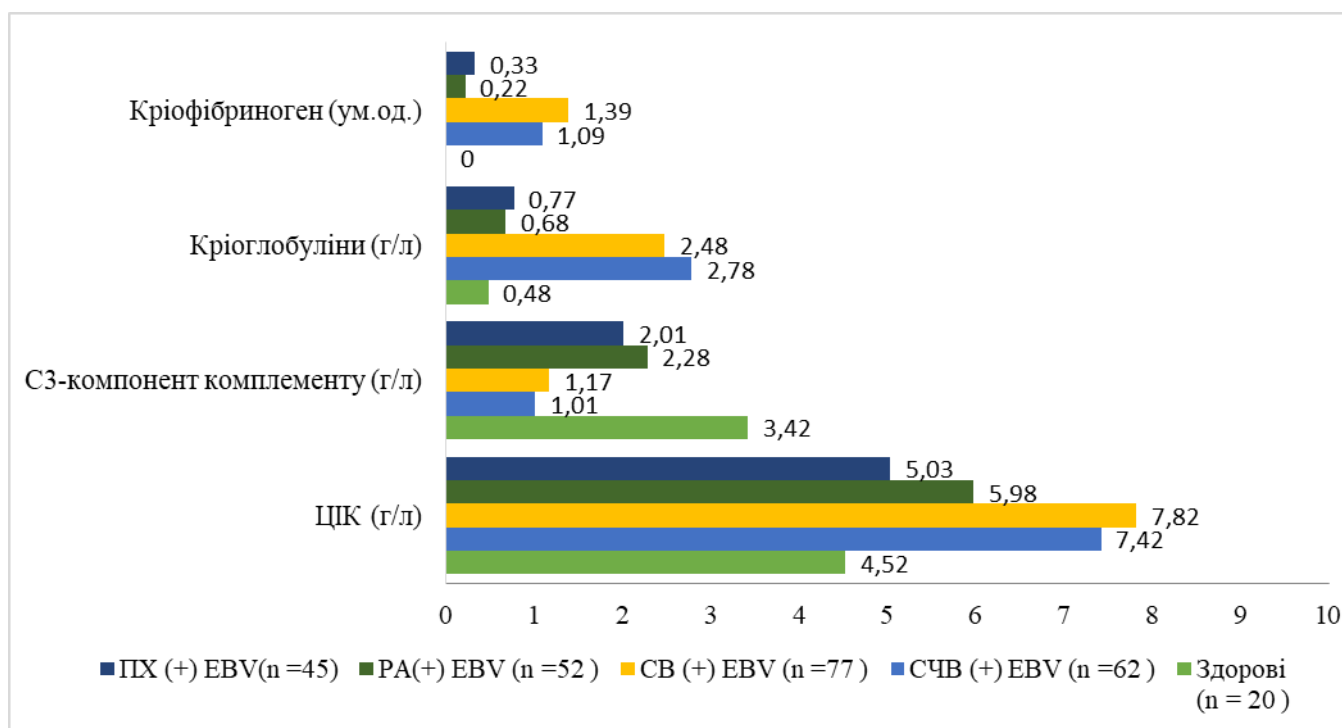


Рис. 5.6 Вміст циркулюючих імунних комплексів, С3-компонента комплементу, кріоглобулінів у здорових осіб та хворих на СЧВ, СВ, РА і ПХ з активною фазою хронічної EBV-інфекції ($M \pm m$)

Вміст кріоглобулінів виявився вірогідно більшим у всіх хворих порівнюючи зі здоровими особами. Найбільш виражене збільшення кріоглобулінів було встановлено у хворих на СЧВ ($2,78 \pm 0,89$ г/л, $p < 0,01$) та хворих на СВ ($2,48 \pm 0,78$ г/л, $p < 0,01$) порівнюючи зі здоровими особами ($0,48 \pm 0,10$ г/л). У хворих на РА та ПХ концентрація кріоглобулінів була вірогідно меншою, ніж у хворих на СЧВ та СВ ($p < 0,05$). Кріюфібриноген був виявлений у всіх пацієнтів дослідних груп, більшою мірою у хворих на СЧВ

($1,09 \pm 0,26$ ум. од.) та СВ ($1,39 \pm 0,54$ ум. од.), що було вірогідно більшим, ніж у хворих на РА та ПХ ($p < 0,001$).

Таким чином, у всіх хворих, особливо у хворих на СЧВ і СВ виявлено вірогідне підвищення загального сироваткового ІgЕ, гіперімунокомплексемію, гіпокомплементацію (за С3-компонентом комплементу), кріопатію на тлі збільшеного вмісту в крові і слині ІФН- α (насамперед, у хворих на СЧВ).

Висновки до розділу 5

Поширеність хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції в активній фазі у хворих на САХ становила 62,1%, ДНК EBV найчастіше виявлялася одночасно у двох чи трьох біосередовищах (68,2%) на тлі більшої в 3,55 раза концентрації ІgM VCA, у 4,86 раза – ІgG VCA та в 3,67 раза – ІgG EBNA. У хворих САХ на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції порівнюючи з хворими в латентній фазі виявлено зниження експресії miR-146a, підвищення експресії miR-155, висока концентрація вірусних miR- miR-BART-13; посилення експресії TLR9 в моноцитах у 2,88 раза ($p < 0,01$), в лімфоцитах – у 2,08 раза ($p < 0,01$); збільшення в 1,29 раза кількості CD3⁺/8⁺-лімфоцитів, в 1,35 раза кількості CD19⁺-лімфоцитів та в 1,81 раза – кількості CD4⁺/25⁺-лімфоцитів; рівня кріоглобулінів (в 2,14 раза), ІФН- α у крові (в 1,35 раза), в слині (в 1,67 раза); збільшення в 1,56 раза спонтанної оксидної здатності моноцитів та зменшення в 1,26 раза спонтанної захоплюючої здатності моноцитів; вказані зміни імунологічних показників виявилися більш значущими в хворих на СЧВ.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях автора: [35, 38, 41, 42, 260, 312].

РОЗДІЛ 6

ІМУННІ ТА ІМУНОЗАЛЕЖНІ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ПЕРЕБІГУ СИСТЕМНИХ АУТОІМУННИХ ХВОРОБ ІЗ ГІПЕРІМУНОКОМПЛЕКС-НИМ СИНДРОМОМ

6.1 Імунні, імунозалежні та молекулярно-генетичні особливості перебігу системних аутоімунних хвороб із гіперімунокомплексним синдромом

Одним із важливих показників, що характеризує стан гуморальної імунної відповіді організму, є рівень імунних комплексів. Високий вміст ЦІК, особливо тих, що містять IgG, стимулює супресивну активність Т-клітин. Отже, ЦІК є патогенним чинником розвитку запальних та аутоімунних процесів, судинних уражень тощо [26, 56, 66, 318, 414].

Метою цього розділу було вивчення імунозалежних механізмів та молекулярно-генетичних особливостей у пацієнтів із системними аутоімунними хворобами (САХ) на тлі гіперімунокомплексемії.

У дослідженні брало участь 380 хворих на САХ. Аналіз вмісту циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у цих хворих показав, що гіперімунокомплексемія (ГІК) була ідентифікована у 258 (67,7%) пацієнтів із середньою концентрацією ЦІК $6,62 \pm 1,93$ г/л при нормі $3,52 \pm 0,48$ г/л. Хворі з гіперімунокомплексним синдромом та хворі з нормальним вмістом ЦІК сформували досліджувані групи. Серед 258 (67,7%) хворих із гіперімунокомплексним синдромом було: 181 (70,2%) жінка і 77 (32,3%) чоловіків, віком 25–75 років. Хворі з САХ були поділені на дві основні підгрупи:

1) пацієнти з підвищеними значеннями ЦІК у крові: ЦІК (+) – 258 (67,7%): СЧВ ЦІК (+) $n = 59$ (84,3%); СВ ЦІК (+) $n = 78$ (86,7%); РА ЦІК (+) $n = 48$ (33,4%); ПХ ЦІК (+), $n = 73$ (73,0%); 2) пацієнти з ЦІК у межах норми: ЦІК (–) – 122 (32,3%).

До основних клінічних проявів гіперімунокомплексного синдрому у хворих на САХ належали: ознаки васкуліту з макуло-папульозними висипаннями без свербіжу, нефропатіями частіше з розвитком гломерулонефриту, ознаками артрити, рідше альвеоліту і ендокардиту; міалгії, тривалий субфебрилітет, загальна слабкість, підвищена втомлюваність.

При обстеженні хворих на САХ з гіперімунокомплексемією методом ПЛР виявлена активна фаза хронічної HSV $\frac{1}{2}$ -інфекція в 28 (16,9%) хворих, активну фаза хронічної EBV-інфекції в 113 (68,1%) хворих, комбінацію HSV $\frac{1}{2}$ - і EBV-інфекції в 25 (15,0 %) хворих на САХ [255].

Таким чином, у 288 (67,7%) хворих на САХ виявлена гіперімунокомплексемія, серед яких у 166 (64,8 %) хворих виявлена герпесвірусна інфекція: EBV-інфекції в 113 (68,1 %) хворих, HSV $\frac{1}{2}$ -інфекція в 28 (16,9%), EBV-інфекція + HSV $\frac{1}{2}$ -інфекція – в 25 (15,0%)[37,43].

Таблиця 6.1.

Рівні miR-146a, miR-155 у сироватці крові здорових осіб та хворих на системні аутоімунні хвороби з гіперімунокомплексним синдромом ($M \pm m$)

Показники	Одиниця виміру	Здорові (n = 20)	Хворі (n = 380)	
			(-) ЦІК (n = 122)	(+) ЦІК (n = 258)
miR-155	ум. од: U/6	0,04±0,01	0,08±0,01*	0,12±0,015*^
miR-146a	ум. од: U/6	0,18±0,02	0,15±0,02	0,10±0,01*^

Результати аналізу в досліджуваних групах протестовані відносно оцінки нормальності статистичного розподілу показників (U/6) і представлено в умовних одиницях (ум. од).

Примітка:

- 1.*– $p < 0,05$; **– $p < 0,01$; ***– $p < 0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
- 2.^ – $p < 0,05$; **– $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між групами хворих

Як видно з поданих даних таблиці 6.1, рівень прозапальної miR-155 у хворих дослідних груп, порівнюючи зі здоровими особами ($0,04 \pm 0,01$ ум. од.), виявився вірогідно високим: у хворих із ГІКС – $0,08 \pm 0,01$ ум. од. ($p < 0,05$), у хворих із нормальним вмістом ЦІК – $0,12 \pm 0,015$ ум. од. ($p < 0,05$). Причому рівень miR-155 був вірогідно вищим у хворих на САХ на тлі ГІКС. Рівень антизапальної miR-146а у хворих дослідних груп був низьким, причому з вірогідною різницею у хворих із ГІК ($0,10 \pm 0,01$ ум. од) порівнюючи з контрольною групою ($0,18 \pm 0,02$ ум. од, $p < 0,05$).

Таким чином, у хворих на системні хвороби сполучної тканини з ГІКС спостерігалось вірогідно більша в 1,50 раза концентрація miR-155 та в 1,50 раза менша концентрація miR-146а порівнюючи з хворими на системні хвороби сполучної тканини на тлі нормального вмісту циркулюючих імунних комплексів.

Таблиця 6.2

Показники експресії TLR 9⁺CD123⁺ моноцитами, лімфоцитами і гранулоцитами периферійної крові хворих на системні аутоімунні хвороби з гіперімунокомплексним синдромом та здорових осіб (M ± m)

Показники (%)		Здорові (n = 20)	Хворі (n = 380)	
			ЦІК (–) (n = 122)	ЦІК (+) (n = 258)
TLR9 ⁺ CD123 ⁺	моноцити	$0,03 \pm 0,01$	$0,07 \pm 0,015^*$	$0,13 \pm 0,025^{*^{\wedge}}$
	лімфоцити	$0,80 \pm 0,12$	$1,20 \pm 0,12^*$	$1,70 \pm 0,20^{*^{**^{\wedge}}}$
	гранулоцити	$0,014 \pm 0,002$	$0,016 \pm 0,003$	$0,017 \pm 0,004$

Примітка:

- 1.* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
- 2.^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^^ – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між групами хворих

Як видно з поданих даних таблиці 6.2, найбільша експресія TLR 9 зафіксована в моноцитах у хворих на САХ на тлі гіперімунокомплексемії ($0,13 \pm 0,025\%$); меншою мірою у хворих на САХ із нормальним рівнем ЦІК

($0,07 \pm 0,015\%$), порівнюючи зі здоровими особами ($0,03 \pm 0,01\%$, $p < 0,05$). Ступінь експресії TLR9+ в лімфоцитах був вірогідно високим як у хворих із ГІКС ($p < 0,01$), так і у хворих із нормальним вмістом ЦІК ($p < 0,05$), порівнюючи зі здоровими особами ($0,80 \pm 0,12\%$). Окрім цього, ступінь експресії TLR9 у лімфоцитах хворих на САХ із ГІКС ($1,70 \pm 0,20\%$) був вірогідно більшим, порівнюючи з хворими на САХ із нормальним рівнем ЦІК ($1,20 \pm 0,12\%$, $p < 0,05$). Підтверджена наявність експресії TLR9 в гранулоцитах пацієнтів обидвох груп без вірогідної різниці[33].

Таким чином, у хворих на САХ на тлі ГІКС, порівнюючи з хворими на САХ на тлі нормального рівня ЦІК, ми спостерігали вищу експресію TLR9 моноцитами у 1,86 раза ($p < 0,05$), лімфоцитами – в 1,42 раза ($p < 0,01$). Експресія TLR9 в гранулоцитах вірогідно не відрізнялась у хворих, які склали дослідні групи.

Таблиця 6.3

Показники фагоцитарної та оксидної активності нейтрофілів і моноцитів периферійної крові здорових осіб та хворих на системні аутоімунні хвороби з гіперімунокомплексним синдромом ($M \pm m$)

Показники (%)	Здорові (n = 20)	Хворі на САХ (n = 380)	
		ЦІК (–) (n = 122)	ЦІК (+) (n = 258)
ФПН сп.	$5,70 \pm 0,48$	$4,85 \pm 0,36$	$4,03 \pm 0,66^*$
ФПН ст. (E. coli)	$90,0 \pm 8,34$	$81,0 \pm 9,64$	$77,0 \pm 5,65$
ФПМ сп.	$8,80 \pm 1,86$	$7,86 \pm 2,67$	$9,08 \pm 2,16$
ФПМ ст. (E. coli)	$81,0 \pm 8,12$	$76,0 \pm 5,12$	$61,5 \pm 5,43^{*\wedge}$
ОВН сп.	$7,14 \pm 2,21$	$8,19 \pm 2,23$	$13,7 \pm 2,45^{*\wedge}$
ОВН ст. (E. coli)	$91,5 \pm 5,51$	$87,6 \pm 5,14$	$82,1 \pm 6,23$
ОВМ сп.	$4,92 \pm 1,54$	$4,44 \pm 1,54$	$2,92 \pm 1,19$
ОВМ ст. (E. coli)	$68,7 \pm 5,32$	$64,56 \pm 7,43$	$60,92 \pm 8,54$

Примітка:

- 1.* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
- 2.^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між групами хворих

Як видно з поданих даних таблиці 6.3 у хворих на САХ на тлі ГІКС була знижена спонтанна захоплююча здатність нейтрофілів ($4,03 \pm 0,66\%$), що виявилось вірогідно меншим порівнюючи зі здоровими особами ($5,70 \pm 0,48$, $p < 0,05$). У хворих на САХ із ГІКС ($61,5 \pm 5,43\%$) порівнюючи з хворими з нормальним вмістом ЦІК ($76,0 \pm 5,12\%$) спостерігалось зменшення в 1,24 раза стимульованої захоплюючої здатності моноцитів ($p < 0,05$), що виявилось вірогідно меншим порівнюючи зі здоровими особами ($81,0 \pm 8,12\%$, $p < 0,05$). Спонтанна оксидна здатність нейтрофілів була у хворих на САХ із ГІКС у 1,67 раза вищою ($13,7 \pm 2,45\%$) порівнюючи з хворими на САХ із нормальним вмістом ЦІК ($8,19 \pm 2,23\%$; $p < 0,05$).

Таким чином, у хворих на системні аутоімунні хвороби з гіперімунокомплексним синдромом встановлено вірогідне зниження в 1,24 раза ($p < 0,05$) резервної захоплюючої здатності моноцитів та збільшення в 1,67 раза спонтанної оксидної здатності нейтрофілів ($p < 0,05$). Видається, що у хворих із гіперімунокомплексним синдромом через ЦІК-залежну активацію киснево-залежного метаболізму нейтрофілів можливий ріст вторинних продуктів перекисного окислення, у т. ч. ліпідів, а також посилення апоптозу з ймовірним залученням нейтрофілів у позаклітинний нетоз [414, 428].

Таблиця 6.4

Показники популяційного та субпопуляційного складу лімфоцитів у здорових осіб та хворих на системні аутоімунні хвороби з гіперімунокомплексним синдромом ($M \pm m$)

Показники (%)	Здорові (n = 20)	Хворі (n = 380)	
		ЦІК (–) (n = 122)	ЦІК (+) (n = 258)
CD3 ⁺ -лімфоцити	$68,3 \pm 5,10$	$63,4 \pm 4,56$	$61,0 \pm 3,78$
CD3 ⁺ /4 ⁺ -лімфоцити	$36,3 \pm 3,26$	$37,5 \pm 2,28$	$45,4 \pm 2,35^{*^{\wedge}}$
CD3 ⁺ /8 ⁺ -лімфоцити	$20,6 \pm 2,91$	$22,5 \pm 3,34$	$21,5 \pm 2,98$
CD19 ⁺ -лімфоцити	$11,7 \pm 2,67$	$14,4 \pm 2,43$	$16,7 \pm 2,03^{*}$
CD16 ⁺ /56 ⁺ -лімфоцити	$9,77 \pm 1,49$	$12,2 \pm 2,14$	$14,7 \pm 3,02$

Продовження таблиці 6.4

CD25 ⁺ -лімфоцити	9,15 ± 2,09	11,5 ± 2,12	14,2 ± 2,13*
CD3 ⁺ HLA DR ⁺ -лімфоцити	15,1 ± 1,17	17,3 ± 2,16	23,5 ± 2,21*^
CD4 ⁺ /25 ⁺ -лімфоцити	8,29 ± 1,09	6,45 ± 1,19	4,32 ± 1,18*

Примітка:

- 1.*– $p < 0,05$; **– $p < 0,01$; ***– $p < 0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
- 2.^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між підгрупами хворих

Як видно з поданих даних таблиця 6.4 у хворих на САХ із нормальним вмістом ЦІК популяційний і субпопуляційний склад лімфоцитів вірогідно не відрізнявся від показників контрольної групи. У вказаних пацієнтів ми спостерігали зниження регуляторних CD4⁺/25⁺-клітин і збільшення відносного числа Т-цитотоксичних лімфоцитів, натуральних кілерних клітин та активованих лімфоцитів. У хворих на САХ із ГІКС порівнюючи зі здоровими особами встановлено більша кількість CD19⁺-лімфоцитів, CD25⁺-лімфоцитів та менше число CD4⁺/25⁺-лімфоцитів ($p < 0,05$) [42].

Таким чином, у хворих на САХ із гіперімунокомплексним синдромом порівнюючи зі здоровими особами спостерігалось вірогідне ($p < 0,05$) збільшення кількості Т-хелперів, В-лімфоцитів, CD25⁺клітин із рецептором до ІЛ-2 на тлі вірогідного зменшення числа регуляторних CD4⁺/25⁺-клітин, а порівнюючи з хворими на САХ із нормальним рівнем ЦІК спостерігалось збільшення в 1,21 раза числа Т-хелперів, в 1,36 раза CD3⁺HLA DR⁺-лімфоцитів ($p < 0,05$).

Гуморальний імунітет реалізується через утворення специфічних білків в організмі пацієнта та відіграє важливу роль у захисті організму. Тому наступним кроком нашого дослідження було визначення гуморальних факторів імунного захисту хворих на системні аутоімунні хвороби з гіперімунокомплексним синдромом (табл. 6.5).

Як видно з поданих даних таблиці 6.5 у хворих на САХ із гіперімунокомплексним синдромом концентрація загальних імуноглобулінів класів IgM, IgG, IgA вірогідно не відрізнялося від показників здорових осіб та хворих із нормальним вмістом ЦІК ($p > 0,05$). Однак необхідно зазначити, що рівень IgE в пацієнтів із ГІКС був вірогідно більшим порівнюючи зі здоровими особами ($48,3 \pm 9,18$ МО/мл, $p < 0,05$) та у 1,34 раза більшим ($67,3 \pm 7,83$ МО/мл, $p > 0,05$), ніж у хворих з нормальним вмістом ЦІК. Відомо, що до складу ЦІК входять компоненти комплементу, у т. ч. С3-компонент комплементу. Тому, логічним було визначення його концентрації в досліджуваних групах хворих. Як видно з поданих даних таблиці 6.5 концентрація С3-компоненту комплементу у хворих із ГІКС була вірогідно меншою ($1,91 \pm 0,96$ г/л, $p < 0,05$) порівнюючи зі здоровими особами ($3,42 \pm 0,68$ г/л) та в 1,55 раза була меншою порівнюючи з хворими з нормальним рівнем ЦІК ($2,96 \pm 0,29$ г/л, $p < 0,05$). Аналогічну картину ми спостерігали щодо вмісту кріоглобулінів та кріофібриногену, який виявлявся у хворих на САХ із гіперімунокомплексним синдромом відповідно у 2,47 й 1,90 раза ($p < 0,05$) більшим, ніж у хворих із нормальним вмістом ЦІК. Концентрація ІФН- α вірогідно в крові і слині не відрізнялася від показників здорових осіб у хворих обидвох груп ($p > 0,05$).

Таблиця 6.5

Рівні імуноглобулінів класів IgM, IgG, IgA та IgE, циркулюючих імунних комплексів, С3-компонента комплементу, кріоглобулінів, інтерферону альфа у здорових осіб та хворих на системні аутоімунні хвороби з гіперімунокомплексним синдромом ($M \pm m$)

Показники		Одиниці виміру	Здорові (n = 20)	Хворі (n = 380)	
				ЦІК (–) (n = 122)	ЦІК (+) (n = 258)
Ig	M	г/л.	$1,12 \pm 0,31$	$1,02 \pm 0,21$	$0,72 \pm 0,11$

Продовження таблиці 6.5

	G	г/л	$11,7 \pm 2,24$	$9,98 \pm 2,45$	$8,78 \pm 2,32$
	A	г/л	$2,02 \pm 0,38$	$1,82 \pm 0,66$	$1,62 \pm 0,68$
	E	МО/мл	$48,3 \pm 9,18$	$49,8 \pm 6,34$	$67,3 \pm 7,83^*$
СЗ-компонент комплементу		г/л	$3,42 \pm 0,68$	$2,96 \pm 0,29$	$1,91 \pm 0,96^*$
Кріоглобуліни		г/л	$0,48 \pm 0,10$	$0,62 \pm 0,29$	$1,53 \pm 0,30^{*\wedge}$
Кріофібриноген		ум. од.	$0,00 \pm 0,00$	$0,10 \pm 0,01^*$	$0,19 \pm 0,07^{*\wedge}$
ІФН- α	кров	пг/мл	$2,00 \pm 0,31$	$3,29 \pm 1,10$	$3,08 \pm 0,31$
	слина	пг/мл	$8,32 \pm 1,28$	$10,26 \pm 3,04$	$11,02 \pm 1,59$

Результати аналізу імуноглобулінів у досліджуваних групах протестовані відносно оцінки нормальності статистичного розподілу показників (R) і представлені в умовних одиницях (ум. од.).

Примітка:

- 1.*– $p < 0,05$; **– $p < 0,01$; ***– $p < 0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
- 2.^– $p < 0,05$; ^^– $p < 0,01$; ^^– $p < 0,001$ – вірогідна різниця між групами хворих

Таким чином, у хворих на системні аутоімунні хвороби з гіперімунокомплексним синдромом порівнюючи з хворими на САХ із нормальним вмістом ЦІК, спостерігалось збільшення в 1,34 раза концентрації загального сироваткового IgE, у 2,47 раза кріоглобулінів, в 1,90 раза кріофібриногену та зменшення в 1,55 раза вмісту СЗ-компонента комплементу ($p < 0,05$) [45].

6.2. Імунні та імунозалежні молекулярно-генетичні механізми перебігу системного червоного вовчака, системних васкулітів, ревматоїдного артриту та псоріатичної хвороби з гіперімунокомплексним синдромом

При системних аутоімунних хворобах підвищений рівень ЦІК може утримуватися тривалий час, що несприятливо впливає на реактивність організму. Тому, до важливих задач можна віднести вивчення імунозалежних

механізмів у хворих на різні нозологічні форми на тлі гіперімунокомплексного синдрому. Проведений аналіз результатів досліджень пацієнтів із наступними аутоімуними хворобами: системний червоний вовчак, системні васкуліти, ревматоїдний артрит, псоріатична хвороба.

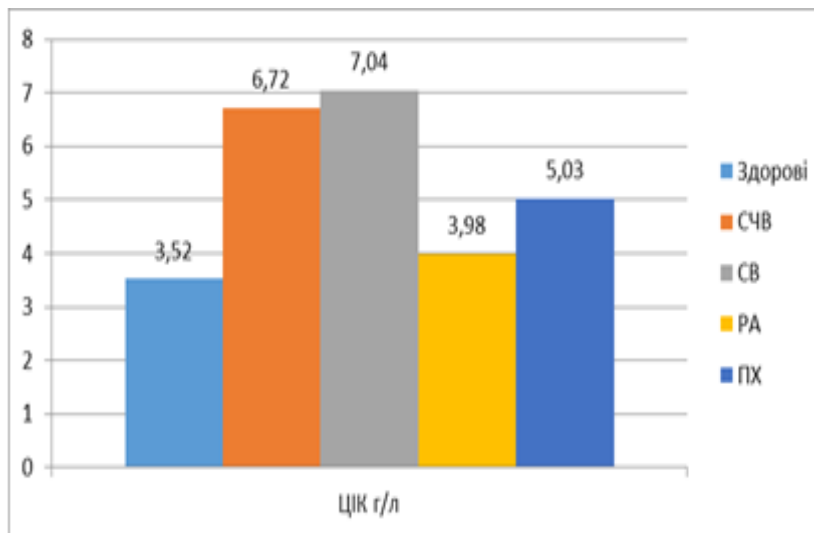


Рис. 6.1 Концентрація ЦІК у хворих на САХ із гіперімунокомплексним синдромом

Як видно з поданих даних рисунку 6.1. частіше гіперімунокомплексемія розвивалась у хворих на системний червоний вовчак (84,3%), системні васкуліти (86,7%), меншою мірою – у хворих на ревматоїдний артрит (33,4%).

Найвища концентрація ЦІК виявлена в хворих на СВ та СЧВ, що було відповідно у 2,0 та в 1,90 раза більше, ніж у здорових осіб ($p < 0,05$). У пацієнтів з РА рівень ЦІК практично не відрізнявся від показника здорових осіб та виявився меншим відповідно в 1,69 та 1,77 раза порівнюючи з хворими на СЧВ та СВ ($p < 0,05$).

Проведено дослідження рівня прозапальної miR-155 та антизапальної miR-146a у хворих на системний червоний вовчак, системні васкуліти, ревматоїдний артрит, псоріатична хвороба (таблиця 6.6)

Таблиця 6.6

Рівні miR-146a, miR-155 у сироватці крові здорових осіб та хворих на системний червоний вовчак, системні васкуліти, ревматоїдний артрит, псоріатичну хворобу із гіперімунокомплексним синдромом ($M \pm m$)

Показники (ум. од: U/6)	Здорові (n = 20)	Хворі на САХ з ГІКС (n =258)			
		СЧВ (n =59)	СВ (n =78)	РА (n = 48)	ПХ (n =73)
miR-155	0,04±0,01	0,13±0,03**	0,14±0,035**	0,10±0,02**	0,11±0,02*
miR-146a	0,18±0,02	0,11±0,02**	0,10±0,015**	0,13±0,02*	0,12±0,015*

Результати аналізу у досліджуваних групах протестовані відносно оцінки нормальності статистичного розподілу показників (U/6) і представлено в умовних одиницях (ум. од).

Примітка:

1. – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих зі СЧВ та хворими інших груп
3. ° – $p < 0,05$; °° – $p < 0,01$; °°° – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих зі СВ та хворими інших груп
4. ~ – $p < 0,05$; ~ – $p < 0,01$; ~ – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих із РА та хворими інших груп

Як видно з поданих даних таблиці 6.6, рівень прозапальної miR-155 виявився вірогідно підвищеним у всіх хворих, особливо у хворих на СЧВ і СВ, а вміст miR-146a у хворих на РА та ПХ був вірогідно меншим порівнюючи зі здоровими особами. Більш значущі зміни рівня вказаних miR були вивлені у хворих на СВ та СЧВ ($p < 0,01$), менш значущі, але з вірогідною різницею у хворих на РА ($p < 0,01$) і ПХ ($p < 0,05$). Рівень антизапальної miR-146a порівнюючи зі здоровими особами виявився меншим у 1,64 раза у хворих на СЧВ та в 1,80 раза меншим у хворих на СВ порівнюючи зі здоровими особами.

Таким чином, порівнюючи зі здоровими особами у всіх хворих спостерігається вірогідне збільшення експресії прозапальної miR-155 (у

хворих на СЧВ – у 3,25 рази, СВ – у 3,5 рази, на РА – у 2,5 рази, на ПХ – у 2,75 рази) та вірогідне зменшення антизапальної miR-146a (у хворих на СЧВ – в 1,64 рази, н СВ – в 1,80 рази, на РА – в 1,39 рази, на ПХ – в 1,50 рази) без вірогідної різниці між показниками у хворих усіх дослідних груп.

Проведений аналіз експресії TLR9 на імунокомпетентних клітинах у хворих на САХ різних нозологічних груп (табл. 6.7).

Таблиця 6.7

Показники експресії TLR9⁺CD123⁺ на моноцитах і лімфоцитах периферійної крові здорових осіб та хворих на системний червоний вовчак, системні васкуліти, ревматоїдний артрит, псоріатичну хворобу з гіперімунокомплексним синдромом (M ± m)

Показники (%)		Здорові (n = 20)	Хворі на САХ з ГІКС (n = 258)			
			СЧВ (n = 59)	СВ (n = 78)	РА (n = 48)	ПХ (n = 73)
TLR9 ⁺ CD123 ⁺	моноцити	0,03 ± 0,01	0,14 ± 0,04*	0,13 ± 0,03*	0,09 ± 0,025*	0,10 ± 0,03*
	лімфоцити	0,80 ± 0,120	1,56 ± 0,25*	1,91 ± 0,31**	1,01 ± 0,09*^°	1,15 ± 0,05*°
	гранулоцити	0,014 ± 0,002	0,024 ± 0,004*	0,021 ± 0,003*	0,017 ± 0,006	0,018 ± 0,005

Примітка:

1. – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. ^ – p<0,05; ^^ – p<0,01; ^^ – p<0,001 – вірогідна різниця між показниками хворих зі СЧВ та хворими інших груп
3. ° – p<0,05; °° – p<0,01; °°° – p<0,001 – вірогідна різниця між показниками хворих зі СВ та хворими інших груп
4. ˇ – p<0,05; ˇˇ – p<0,01; ˇˇˇ – p<0,001 – вірогідна різниця між показниками хворих із РА та хворими інших груп

Як видно з поданих даних таблиці 6.7, експресія TLR9 на моноцитах була вірогідно (p<0,05) підвищеною у всіх групах хворих, однак порівнюючи зі здоровими, найвища експресія вказаного Toll-подібного рецептору була зафіксована у хворих на СЧВ (у 3,67 рази) та СВ (у 4,0 рази), дещо менша – хворих на РА (у 3,0 рази) і ПХ (у 3,33 рази). На лімфоцитах порівнюючи зі

здоровими особами експресія TLR9 була найвищою у хворих на СВ ($1,91 \pm 0,31\%$, $p < 0,01$), що було у 2,39 раза та хворих на СЧВ ($1,56 \pm 0,25\%$, $p < 0,05$), що було в 1,95 раза більшим, ніж у здорових осіб. У хворих на РА ($1,01 \pm 0,09\%$) та ПХ ($1,15 \pm 0,120$) експресія цього рецептору була вірогідно нижчою ($p < 0,05$) порівнюючи з хворими на СВ та СЧВ, однак виявилася вірогідно вищою порівнюючи зі здоровими особами ($0,80 \pm 0,120\%$, $p < 0,05$). На гранулоцитах експресія TLR9 була вірогідно вищою порівнюючи зі здоровими особами ($0,014 \pm 0,002\%$, $p < 0,05$) тільки у хворих на СЧВ ($0,024 \pm 0,004\%$) та СВ ($0,021 \pm 0,003\%$), що було, відповідно, в 1,74 та 1,5 раза більшим, ніж у здорових осіб.

Таким чином, експресія TLR9 була вірогідно високою в моноцитах та лімфоцитах більшою мірою у хворих на СВ та СЧВ, меншою мірою у хворих на РА та ПХ. Так, порівнюючи зі здоровими особами, експресія TLR9 моноцитами й лімфоцитами була більшою в пацієнтів зі СЧВ – відповідно в 3,67 і 1,95 раза, у пацієнтів зі СВ – відповідно в 4,0 і 2,39 раза, у пацієнтів із РА – відповідно в 3,0 і 1,38 раза, у пацієнтів із ПХ – відповідно в 3,33 і 1,44 раза. У хворих на РА і ПХ експресія TLR9 в лімфоцитах виявилася вірогідно меншою, ніж у хворих на СВ ($p < 0,05$). Експресія TLR9 в гранулоцитах була вірогідно більша тільки у хворих на СВ і СЧВ ($p < 0,05$).

Проведено дослідження фагоцитарної активності у хворих на системний червоний вовчак, системні васкуліти, ревматоїдний артрит і псоріатична хвороба із гіперімунокомплексним синдромом (таблиця 6.8).

Таблиця 6.8

Показники фагоцитарної та оксидантної активності нейтрофілів і моноцитів периферичної крові здорових осіб та хворих на системний червоний вовчак, системні васкуліти, ревматоїдний артрит, псоріатичну хворобу з гіперімунокомплексним синдромом ($M \pm m$)

Показники (%)	Здорові (n = 20)	Хворі на САХ з ГІКС (n = 258)			
		СЧВ (n=59)	СВ (n=78)	РА (n = 48)	ПХ (n=73)
ФПН сп.	5,70±0,48	4,56±0,86	4,98±0,78	5,03±1,68	4,93±1,45
ФПН ст. (E.coli)	90,0±8,34	75,1±8,67	73,4±6,12	83,0±5,65	81,2±6,34
ФПМ сп.	8,80±1,86	6,08±2,45	5,98±1,34	8,01±2,32	7,58±2,43
ФПМ ст. (E. coli)	81,0±8,12	62,2±4,56*	60,9±3,45*	72,9±3,08^°	73,0±3,15^°
ОВН сп.	7,14±2,21	13,9±2,26*	14,3±2,03*	8,11±2,47°	7,98±2,11^°
ОВН ст. (E. coli)	91,5±5,51	76,9±9,11	78,1±5,59	82,1±4,72	81,6±7,78
ОВМ сп.	4,92±1,54	3,03±0,39	3,04±0,42	4,31±1,02	4,01±1,01
ОВМ ст. (E. coli)	68,7±5,32	59,2±7,13*	58,7±6,56*	62,92±5,56	60,23±6,13

Примітка:

1. – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих зі СЧВ та хворими інших груп
3. ° – $p < 0,05$; °° – $p < 0,01$; °°° – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих зі СВ та хворими інших груп
4. ~ – $p < 0,05$; ~ – $p < 0,01$; ~ – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих із РА та хворими інших груп

Як видно з поданих даних таблиці 6.8 спонтанна і стимульована захоплююча здатність нейтрофілів та спонтанна захоплююча здатність моноцитів у всіх хворих на САХ мала тенденцію до зниження без вірогідної різниці порівнюючи зі здоровими особами ($p > 0,05$). Натомість, стимульована захоплююча здатність моноцитів у хворих на СЧВ та СВ була відповідно в 1,31 й 1,33 раза вірогідно меншою порівнюючи з контролем ($p < 0,05$). Подібні

зміни спостерігалися щодо стимульованої захоплюючої здатності моноцитів у пацієнтів із РА і ПХ, однак із тенденцією до зменшення ($p>0,05$). Спонтанна і стимульована оксидна здатність моноцитів та стимульована оксидна здатність нейтрофілів у всіх хворих на САХ мали тенденцію до зниження порівнюючи з контролем ($p>0,05$). Спонтанна оксидна здатність нейтрофілів у хворих на СЧВ та СВ була відповідно в 1,96 й 2 рази більшою порівнюючи зі здоровими особами ($p<0,05$) та більшою, ніж у хворих на РА і ПХ ($p<0,05$).

Таким чином, у хворих на СЧВ та СВ спостерігалось вірогідне зниження стимульованої захоплюючої здатності моноцитів відповідно в 1,31 й 1,33 рази, а також підвищення спонтанної оксидної здатності нейтрофілів відповідно в 1,96 й 2,0 рази порівнюючи зі здоровими особами. У хворих на РА і ПХ виявлено вірогідно ($p<0,05$) більша резервна захоплююча здатність моноцитів, підвищена спонтанна оксидантна здатність нейтрофілів порівнюючи з хворими на СЧВ і СВ.

Проведено дослідження популяційного та субпопуляційного складу лімфоцитів у хворих на САХ із гіперімунокомплексним синдромом (табл. 6.9).

Як видно з поданих даних таблиці 6.9, число Т-хелперів, CD19⁺-лімфоцитів, CD25⁺-лімфоцитів, CD3⁺HLA DR⁺-лімфоцитів було збільшеним у всіх хворих на САХ із ГКС, особливо у хворих на СЧВ і СВ порівнюючи зі здоровими особами ($p<0,05$). Число CD4⁺- і CD8⁺-клітин у всіх хворих вірогідно не відрізнялося від контрольних значень, а також не різнилися між собою. Кількість В-лімфоцитів виявилось вірогідно ($p<0,05$) збільшеною у хворих на СЧВ ($17,4\pm1,06\%$) і СВ ($17,9\pm1,14\%$), а у хворих на РА ($14,1\pm2,32\%$) та ПХ ($14,9\pm2,89\%$) встановлена тільки тенденція до збільшення вказаних лімфоцитів ($p>0,05$) порівнюючи зі здоровими особами ($11,7\pm2,67\%$). Число натуральних кілерних клітин (CD16⁺/56⁺) у всіх хворих вірогідно не відрізнялося від показника здорових осіб ($9,77\pm1,49\%$, $p>0,05$), однак у хворих на СЧВ воно було в 1,25 рази ($12,2\pm3,32\%$), а у хворих на СВ

– в 1,21 раза ($11,9 \pm 3,56\%$) більшим порівнюючи зі здоровими особами ($p > 0,05$).

Таблиця 6.9

Показники популяційного та субпопуляційного складу лімфоцитів у здорових осіб та хворих на системний червоний вовчак, системні васкуліти, ревматоїдний артрит, псоріатичну хворобу із гіперімунокомплексним синдромом ($M \pm m$)

Показники	Здорові (n = 20)	Хворі на САХ з ГІКС (n = 258)			
		СЧВ (n = 59)	СВ (n = 78)	РА (n = 48)	ПХ (n = 73)
CD3 ⁺ -лімфоцити	68,3 ± 5,10	67,1 ± 4,45	69,0 ± 4,11	62,0 ± 3,89	63,0 ± 3,34
CD3 ⁺ /4 ⁺ -лімфоцити	36,3 ± 3,26	45,1 ± 3,05*	46,3 ± 3,21*	40,8 ± 2,12	42,2 ± 4,91
CD3 ⁺ /8 ⁺ -лімфоцити	20,6 ± 2,91	23,9 ± 3,32	24,1 ± 3,32	19,9 ± 2,23	20,5 ± 2,45
CD19 ⁺ -лімфоцити	11,7 ± 2,67	17,4 ± 1,06*	17,9 ± 1,14*	13,1 ± 2,32	14,9 ± 2,89
CD16 ⁺ /56 ⁺ -лімфоцити	9,77 ± 1,49	12,2 ± 3,32	11,9 ± 3,56	10,8 ± 2,32	10,7 ± 2,35
CD25 ⁺ -лімфоцити	9,15 ± 2,09	14,5 ± 1,54*	15,6 ± 2,89*	12,6 ± 3,34	13,1 ± 4,11
CD3 ⁺ HLA DR ⁺ -лімфоцити	15,1 ± 1,17	24,1 ± 2,22*	25,2 ± 2,43*	20,3 ± 4,56	21,8 ± 5,88
CD4 ⁺ /25 ⁺ -лімфоцити	8,29 ± 1,09	4,24 ± 0,97*	4,05 ± 1,03*	6,04 ± 2,45	6,65 ± 1,94

Примітка:

1. – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих зі СЧВ та хворими інших груп
3. ° – $p < 0,05$; °° – $p < 0,01$; °°° – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих зі СВ та хворими інших груп
4. ˇ – $p < 0,05$; ˇˇ – $p < 0,01$; ˇˇˇ – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих із РА та хворими інших груп

Підвищення цих клітин можна пояснити тим, що в більшості цих хворих ідентифікована герпесвірусна інфекція в активній фазі. Кількість CD25⁺-лімфоцитів виявилася вірогідно ($p < 0,05$) підвищеною в пацієнтів зі СЧВ

($14,5 \pm 1,54\%$) і пацієнтів зі СВ ($15,6 \pm 2,89\%$) порівнюючи зі здоровими ($9,15 \pm 2,09\%$). У хворих на РА та ПХ число $CD25^+$ -лімфоцитів вірогідно не відрізнялося від контрольних значень. У хворих СЧВ та СВ порівнюючи зі здоровими особами число активованих $CD\ HLA\ DR^+$ -лімфоцитів виявилось відповідно в 1,59 та в 1,67 раза підвищеним ($p < 0,05$), а у хворих на РА та ПХ їх кількість вірогідно не відрізнялася від контрольних значень ($p > 0,05$). У пацієнтів усіх досліджуваних груп було встановлено зниження рівня $CD4^+/25^+$ -клітин, причому у хворих на СЧВ ($4,24 \pm 0,97\%$) та СВ ($4,05 \pm 1,03\%$) це зниження було вірогідним ($p < 0,05$) порівнюючи з контролем, а в пацієнтів із РА та ПХ число $CD4^+/25^+$ -клітин вірогідно не відрізнялося від показника здорових осіб ($p > 0,05$).

Таким чином, більш значущі зміни популяційного та субпопуляційного складу лімфоцитів на тлі гіперімунокомплексемії порівнюючи зі здоровими особами виявлені у хворих на СЧВ та СВ: підвищення числа Т-хелперів, В-лімфоцитів, клітин з експресією рецептору до $IL2$ ($CD25^+$), активованих $CD\ HLA\ DR^+$ -клітин на тлі вірогідного зниження Т-регуляторних $CD4^+/25^+$ -лімфоцитів. У хворих на РА та ПХ число вказаних клітин вірогідно не відрізнялося від показників здорових осіб, за винятком тенденції до збільшення кількості $CD25^+$ - і $CD\ HLA\ DR^+$ -лімфоцитів на тлі зниження $CD4^+/25^+$ -клітин [73].

У хворих на системний червоний вовчак, системні васкуліти, ревматоїдний артрит та псоріатичну хворобу проведені дослідження гуморальної ланки імунної системи (табл. 6.10).

Як видно із поданих даних таблиці 6.10, у хворих на СВ і СЧВ концентрація IgM була вірогідно вищою ($p < 0,05$), а у хворих на РА і ПХ вірогідно не відрізнялася від показників здорових осіб ($p > 0,05$). Рівень IgG у сироватці крові хворих на СЧВ виявився в 1,84 раза ($21,5 \pm 2,09$ г/л), а у хворих на СВ – в 1,66 раза більшим, ніж у здорових осіб ($11,7 \pm 2,24$ г/л, $p < 0,05$) та вірогідно більшим, ніж у хворих на РА ($13,1 \pm 3,04$ г/л, $p < 0,05$). У пацієнтів на ПХ вміст цього імуноглобуліну вірогідно не відрізнявся від

показників здорових осіб ($p > 0,05$). Концентрація сироваткового IgA у всіх пацієнтів вірогідно не відрізнялася від контрольних показників.

Таблиця 6.10

Рівні імуноглобулінів класів IgM, IgG, IgA та IgE, циркулюючих імунних комплексів, С3-компонента комплементу, кріоглобулінів, інтерферону альфа в здорових осіб та хворих на системний червоний вовчак, системні васкуліти, ревматоїдний артрит, псоріатичну хворобу із гіперімунокомплексним синдромом ($M \pm m$)

Показники		Одиниця виміру	Здорові (n = 20)	Хворі (n = 258)			
				СЧВ (n = 59)	СВ (n = 78)	РА (n = 48)	ПХ (n = 73)
Ig	М	г/л.	1,12 ± 0,31	2,09 ± 0,31*	2,12 ± 0,41*	1,02 ± 0,23	1,11 ± 0,11
	G	г/л	11,7 ± 2,24	21,5 ± 2,09**	19,4 ± 2,07**	13,1 ± 3,04 [^]	16,8 ± 2,87
	A	г/л	2,02 ± 0,38	2,76 ± 0,45	2,35 ± 0,54	1,97 ± 0,78	2,02 ± 0,43
	E	МО/мл	48,3 ± 9,18	62,3 ± 6,43	79,3 ± 5,34 ^{^^}	45,4 ± 5,35 [°]	50,4 ± 6,56 ^{°°}
С3-компонент комплементу		г/л	3,42 ± 0,68	1,71 ± 0,45*	1,52 ± 0,25*	3,02 ± 0,54	2,99 ± 0,69
Кріоглобуліни		г/л	0,48 ± 0,10	1,38 ± 0,34***	1,64 ± 0,45***	0,57 ± 0,21 ^{^°°}	0,69 ± 0,19 ^{^°}
Кріофібриноген		ум.од.	0,00 ± 0,00	1,16 ± 0,25*	1,24 ± 0,22*	0,59 ± 0,08 ^{^°}	0,87 ± 0,13*
ІФН-α	кров	пг/мл	2,00 ± 0,31	3,08 ± 0,84	2,95 ± 0,49	2,26 ± 0,43	2,31 ± 0,35
	слина		8,32 ± 1,28	12,04 ± 2,98	11,83 ± 2,88	9,82 ± 1,21	10,32 ± 2,32

Результати аналізу імуноглобулінів у досліджуваних групах протестовані відносно оцінки нормальності статистичного розподілу показників (R) і представлені в умовних одиницях (ум. од.).

Примітка:

1. – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. [^] – $p < 0,05$; ^{^^} – $p < 0,01$; ^{^^^} – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих зі СЧВ та хворими інших груп
3. [°] – $p < 0,05$; ^{°°} – $p < 0,01$; ^{°°°} – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих зі СВ та хворими інших груп
4. [~] – $p < 0,05$; ^{~~} – $p < 0,01$; ^{~~~} – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих із РА та хворими інших груп

Рівень кріоглобулінів був вірогідно підвищеними у хворих на СЧВ і СВ, а у хворих на РА і ПХ їх вміст не відрізнявся від показників здорових осіб. У

сироватці крові хворих усіх досліджуваних груп був виявлений кріофібриноген, рівень якого був найвищим у пацієнтів зі СЧВ та СВ, що вірогідно ($p < 0,05$) відрізнявся від аналогічного показника у хворих на РА. Рівень С3-компонента комплементу виявився вірогідно низьким у хворих на СЧВ і СВ і мав тенденцію до зниження у хворих на РА і ПХ. Концентрація ІФН- α у крові і слині мала тенденцію до підвищення без вірогідної різниці у всіх пацієнтів ($p > 0,05$). Наявність дещо підвищеного вмісту сироваткового ІФН- α можна пояснити наявністю активної герпесвірусної інфекції.

Таким чином, найбільш значущі зміни показників гуморальної ланки імунної системи були виявлені у хворих на СЧВ і СВ. Це стосувалося вірогідного підвищення рівня сироваткових IgM, IgG й IgE, кріоглобулінів, кріофібриногену на тлі зниженого вмісту С3-компоненту комплементу.

6.3. Дослідження апоптичних та вторинно-некротичних імунокомпетентних клітин крові (гранулоцитів, моноцитів та лімфоцитів) у крові хворих на системні аутоімунні хвороби з гіперімунокомплексним синдромом

Апоптоз охоплює серію етапності біохімічних подій загибелі та елімінації клітин тривалістю до 24 годин. Подальший процес відмирання клітини призводить до появи внутрішніх ознаки апоптичних процесів без появи зовнішніх мембранних маркерів відмирання клітини. Такі клітини класифікують як «первинно апоптичні» чи «ранні апоптичні» (*pr. necros*). Врешті, у клітини вичерпуються внутрішньоклітинні запаси АТФ, порушується цілісність плазматичної мембрани, що призводить до витоку внутрішньоклітинного вмісту в міжклітинне середовище, тобто до утворення «вторинно-некротичних» (*necros*) клітин (R. Bilyu Soc. Medicine 2015. Vol. XLIII. P. 12–33 Review Мед. науки 2015. Т. XLIII. С. 12–33).

Проведено дослідження числа апоптичних та некротичних гранулоцитів, моноцитів і лімфоцитів периферійної крові в хворих на САХ з гіперімунокомплексним синдром (табл. 6.11).

Як видно з поданих даних таблиці 6.11, у хворих на САХ із гіперімунокомплексним синдромом апоптоз гранулоцитів був у 1,49 раза ($p<0,01$), а некроз – у 2,49 ($p<0,001$) раза більшим порівнюючи з хворими на САХ із нормальним рівнем ЦІК. Кількість моноцитів у стадії апоптозу у хворих на САХ із ЦІК (+) виявилась у 1,41 раза ($p<0,01$), у стадії некрозу – в 1,20 раза ($p>0,05$) більшою, ніж у хворих на САХ із ЦІК (–). Число апоптичних лімфоцитів у хворих на САХ із ЦІК (+) було в 1,32 раза більшим, ніж хворих на САХ із ЦІК (–). Встановлена більша в 1,29 раза кількість некротичних клітин у хворих на САХ із ГКС порівнюючи з хворими на САХ із нормальним рівнем ЦІК ($p<0,05$).

Таблиця 6.11

Оцінка апоптичних та некротичних гранулоцитів, лімфоцитів і моноцитів у крові хворих на системні аутоімунні хвороби з гіперімунокомплексним синдромом порівнюючи зі здоровими особами ($M\pm m$)

Показники %)	Здорові (n = 27)	Хворі на САХ ЦІК (–) (n = 98)	Хворі на САХ ЦІК (+) (n = 82)
1	2	3	4
G. viable	97,06 ± 4,41	90,30 ± 3,46	86,3 ± 5,23
G. apo	0,58 ± 0,17	1,11 ± 0,12*	1,66 ± 0,12***^^
G. necro	0,40 ± 0,06	0,72 ± 0,15**	1,79 ± 0,12***^^^
G. pr. necro	1,96 ± 0,33	2,77 ± 0,15*	4,56 ± 1,21*
1	2	3	4
M. viable	92,9 ± 3,66	85,7 ± 2,19	81,8 ± 1,45
M. apo	0,93 ± 0,13	1,25 ± 0,11	1,86 ± 0,12***^^
M. necro	1,80 ± 0,33	3,04 ± 1,02	3,69 ± 0,83*
M. pr. necro	4,30 ± 0,62	5,88 ± 0,48*	6,89 ± 0,31*
L. viable	92,5 ± 2,13	87,9 ± 2,01	82,7 ± 2,09
L. apo	3,40 ± 0,51	4,01 ± 0,35*	5,27 ± 0,24*^
L. necro	1,08 ± 0,15	1,91 ± 0,14	2,20 ± 0,31*
L. pr. necro	2,98 ± 0,91	3,63 ± 0,28*	4,37 ± 0,32*

Примітка:

- 1.*– $p<0,05$; **– $p<0,01$; ***– $p<0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
- 2.^– $p<0,05$; ^^– $p<0,01$; ^^– $p<0,001$ – вірогідна різниця між групами хворих

Таким чином, у хворих на САХ із ГКС порівнюючи з хворими на САХ із нормальним вмістом ЦІК встановлено більша в 1,49 раза ($p<0,01$) кількість апоптичних гранулоцитів, у 2,49 раза ($p<0,001$) – некротичних гранулоцитів, в 1,41 раза ($p<0,01$) – апоптичних моноцитів і в 1,31 раза – апоптичних лімфоцитів ($p<0,05$).

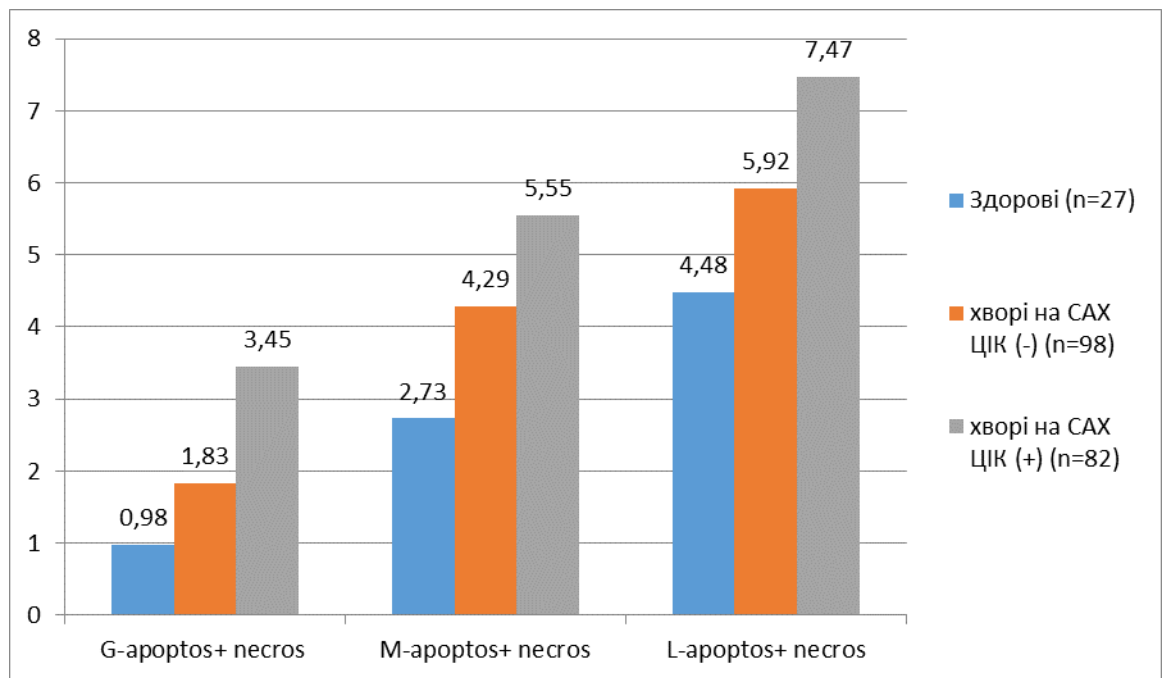


Рис. 6.2. Індекс відмираючих клітин у хворих на САХ із гіперімунокомплексним синдромом та хворих на САХ із нормальним рівнем ЦІК (%)

Як видно з поданих даних рис. 6.2, індекс відмираючих клітин у хворих на САХ із гіперімунокомплексним синдромом виявився найбільшим серед гранулоцитів, меншим – серед моноцитів і найменшим – серед лімфоцитів, що було відповідно в 1,89, 1,29, 1,26 раза більшим, ніж у хворих на САХ із нормальним рівнем ЦІК ($p<0,05$).

Рівень апоптичних та вторинно некротичних клітин слугують дискримінаційним критерієм запальних процесів. Для обрахунку показників є показник «індекс відмираючих клітин», що дорівнює сумі апоптичних та

вторинно некротичних лімфоцитів, моноцитів, гранулоцитів крові (таблиця 6.12).

Проведено дослідження індексу відмираючих клітин у хворих на системний червоний вовчак, системні васкуліти, ревматоїдний артрит та псоріатичну хворобу (табл. 6.12).

Таблиця 6.12

Індекс відмираючих клітин периферичної крові (гранулоцитів, моноцитів, лімфоцитів) у хворих на системний червоний вовчак, системні васкуліти, ревматоїдний артрит та псоріатичну хворобу з гіперімунокомплексним синдромом

%	Здорові n=27	СЧВ n=27	СВ n=24	РА n=23	ПХ n=24
G-apoptos+ necros	0,98±0,12	4,02±0,28***	4,18±0,27***	2,30 ± 0,24***^ΛΛΛ○○○	2,52 ± 0,13***^ΛΛΛ○○○
M-apoptos+ necros	2,73±0,23	6,14±0,47***	5,80±0,32***	4,41±0,50***^○	4,55±0,41***^○
L-apoptos+ necros	4,48±0,33	8,98±1,04***	8,92±1,06***	6,13±0,45***^○	6,71±0,46***^○

Примітка:

1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^Λ – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих зі СЧВ та хворими інших груп
3. ○ – $p < 0,05$; ○○ – $p < 0,01$; ○○○ – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих зі СВ та хворими інших груп
4. ~ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^~ – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих із РА та хворими інших груп

Як видно з поданих даних таблиці 6.12, порівнюючи зі здоровими особами індекс відмираючих гранулоцитів, моноцитів і лімфоцитів, виявився високим у всіх хворих на САХ, особливо у хворих на СЧВ та СВ. Так індекс відмираючих гранулоцитів виявився більшим у хворих на СЧВ порівнюючи з хворими на РА і ПХ відповідно в 1,75 і 1,59 раза ($p < 0,001$), у хворих на СЧВ – в 1,82 і в 1,66 раза ($p < 0,001$). Аналогічно індекс відмираючих моноцитів і

лімфоцитів був вірогідно вищим у хворих на СЧВ і СВ порівнюючи з хворими на РА та ПХ.

Таким чином, більш інтенсивний некроз гранулоцитів і моноцитів, апоптоз моноцитів і лімфоцитів спостерігався у хворих на СВ і СЧВ, порівнюючи з хворими на РА і ПХ.

Висновки до розділу 6

У хворих на САХ ГІКС був ідентифікований у 67,7% пацієнтів, частіше у жінок (70,2%). Частіше ГІКС розвивався в хворих на СЧВ (84,3%), СВ (86,7%),. Найвища концентрація ЦІК виявлена в хворих на СВ та СЧВ. У пацієнтів із РА рівень ЦІК виявився меншим відповідно в 1,69 та 1,77 раза, ніж у хворих на СЧВ та СВ ($p < 0,05$). ДНК HSV $\frac{1}{2}$ і/або EBV ідентифіковані в 166 (64,8%) хворих з більшою частотою виявлення ДНК EBV у 68,1% хворих.

У хворих на САХ з ГІКС порівнюючи з хворими на САХ без ГІКС спостерігалось вірогідно більша в 1,50 раза концентрація miR-155 та в 1,50 раза менша концентрація miR-146; вища у 1,86 раза експресія TLR9 моноцитами ($p < 0,05$) й лімфоцитами – в 1,42 раза ($p < 0,01$); вірогідне зниження в 1,24 раза ($p < 0,05$) резервної захоплюючої здатності моноцитів та збільшення в 1,67 раза спонтанної оксидної здатності нейтрофілів ($p < 0,05$); збільшення в 1,21 раза числа Т-хелперів і в 1,36 раза CD3⁺HLA DR⁺-лімфоцитів ($p < 0,05$); збільшення в 1,34 раза концентрації загального сироваткового IgE, у 2,47 раза кріоглобулінів, в 1,90 раза кріофібриногену та зменшення в 1,55 раза вмісту С3-компонента комплекменту ($p < 0,05$). У хворих на САХ із ГІКС порівнюючи з хворими на САХ із нормальним вмістом ЦІК встановлено більша в 1,49 раза ($p < 0,01$) кількість апоптичних гранулоцитів, у 2,49 раза ($p < 0,001$) – некротичних гранулоцитів, в 1,41 раза ($p < 0,01$) – апоптичних моноцитів і в 1,31 раза – апоптичних лімфоцитів ($p < 0,05$). Відповідно до цього індекс відмираючих клітин у хворих на САХ із ГІКС виявився найбільшим серед гранулоцитів, меншим – серед моноцитів і

найменшим – серед лімфоцитів, що було відповідно в 1,89, 1,29, 1,26 рази більшим, ніж у хворих на САХ із нормальним рівнем ЦІК ($p < 0,05$).

У хворих на СЧВ й особливо в хворих на СВ виявлені більш значущі зміни досліджуваних параметрів, а саме: збільшення концентрація miR-155 та зменшення концентрації miR-146, вірогідно висока експресія TLR9 в моноцитах та лімфоцитах, зміни фагоцитарної активності й показників клітинної та гуморальної ланок імунної системи. Більш інтенсивний некроз гранулоцитів і моноцитів, апоптоз моноцитів і лімфоцитів спостерігався у хворих на СВ і СЧВ, порівнюючи з хворими на РА і ПХ.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях автора: [26, 33, 37, 43, 43, 45, 73, 255]

РОЗДІЛ 7

ІМУННІ ТА ІМУНОЗАЛЕЖНІ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ПЕРЕБІГУ СИСТЕМНИХ АУТОІМУННИХ ХВОРОБ ІЗ КРІОГЛОБУЛІНЕМІЧНИМ СИНДРОМОМ

7.1. Імунні та імунозалежні молекулярно-генетичні механізми перебігу системних аутоімунних хвороб із кріоглобулінемічним синдромом

Кріоглобулінемічний синдром (КГС) являє собою імунозалежний процес, зумовлений наявністю в сироватці крові патологічних білків – кріоглобулінів (КГ), які зворотньо преципітуються за температури нижче 37°C у судинах малого й середнього калібру, що часто призводить до розвитку системного васкуліту [57, 199, 383].

Метою цього розділу дослідження було вивчення імунозалежних механізмів та молекулярно-генетичних особливостей у пацієнтів із системними аутоімуними хворобами (САХ) на тлі кріоглобулінемічного синдрому.

У дослідженні брало участь 380 хворих на САХ. Аналіз вмісту кріоглобулінів (КГ) показав, що кріоглобулінемічний синдром (КГС) був ідентифікований у 118 (31,1%) пацієнтів із середньою концентрацією КГ $1,68 \pm 0,33$ г/л при нормі $0,48 \pm 0,10$ г/л. До групи хворих із кріоглобулінемічним синдромом входило 49 (41,5%) чоловіків і 69 (58,5%) жінок, віком $45,1 \pm 5,6$ років. Як і в попередніх розділах дослідження хворі також були поділені на дві підгрупи:

1) пацієнти з підвищеними значеннями кріоглобулінів у крові (кріоглобулінемією): КГ (+) $n = 118$ (31,1%): СЧВ КГ (+) $n = 31$ (44,3%); СВ КГ (+) $n = 42$ (46,7%); РА КГ (+) $n = 21$ (17,5%); ПХ КГ (+) $n = 24$ (24,0%).

2) пацієнти зі значеннями кріоглобулінів (КГ) у крові в межах норми.

До клінічних ознак кріоглобулічного синдрому в хворих на САХ належало: ознаки із тріади Мельтцера (загальна слабкість, васкуліти/геморагічна пурпура, артралгії), ознаки ураження нирок (нефропатії), печінки й нервової системи; підвищена чутливість до холоду (посиніння/почервоніння кінчиків пальців, виступаючих частин тіла), сітчатє ліведо.

Найчастіше пусковим чинником КГС є лімфотропні віруси, у т.ч. герпесвіруси (віруси простого герпесу, цитомегаловірус, вірус Епштейна-Барр), аутоімунні та онкологічні захворювання. Основне значення надається імунним реакціям, що виникають у відповідь на реплікацію вірусів в імунокомпетентних клітинах, що призводить до хронічної стимуляції імунної системи [34, 36, 293, 399].

У зв'язку з тим, що у формуванні КГС важливу роль відіграють віруси, ми провели дослідження зв'язку формування кріоглобулінемії з наявністю реплікативної активності вірусів простого герпесу та Епштейна-Барр вірусу на основі ідентифікації ДНК вказаних збудників у трьох біосередовищах (кров, слина, зішкріб слизової). Результати вказаного дослідження були наступними: у 53 (44,9%) хворих виявлена активна фаза герпесвірусно інфекції; у 42 (79,2%) хворих – активна фаза EBV-інфекції, у восьми (15,1%) хворих – наявність двох активних інфекцій. У більшості випадків (54,4%) ДНК EBV була ідентифікована в двох чи трьох біосередовищах. Найчастіше ДНК HSV^{1/2} виявлялася в букальному зішкрібі (32,2%) та слині (26,3%); ДНК EBV – у зішкрібі слизової задньої стінки глотки (51,7%), меншою мірою – у слині (23,7%).

Як видно з поданих даних таблиці 7.1, рівень miR-146a в пацієнтів із САХ мав тенденцію до зниження, а у хворих із кріоглобулінімічним синдромом був вірогідно удвічі меншим порівнюючи зі здоровими особами та в 1,56 раза меншим порівнюючи з пацієнтами без кріоглобулінемії ($p < 0,05$). Рівень miR-155 у хворих на САХ із кріоглобулінімічним синдромом також вірогідно був більшим у 2,17 раза, ніж у хворих без КГС [42].

Таким чином, у хворих на САХ із кріоглобулінемічним синдромом порівнюючи з хворими на САХ без КГС спостерігалось менший у 1,56 раза вміст miR-146a та більший у 2,17 раза miR-155 ($p<0,05$).

Таблиця 7.1

Рівні miR-146a, miR-155 у сироватці крові здорових осіб та хворих на системні хвороби сполучної тканини з кріоглобулінемічним синдромом ($M \pm m$)

Показники	Одиниця виміру	Здорові (n = 20)	Хворі (n = 380)	
			(-) кріо (n=262)	(+) кріо (n=118)
miR-155	ум. од: U/6	0,04± 0,01	0,06± 0,01	0,13± 0,02*^
miR-146a	ум. од: U/6	0,18± 0,02	0,14± 0,01	0,09± 0,02*^

Результати аналізу в досліджуваних групах протестовані відносно оцінки нормальності статистичного розподілу показників (U/6) і представлено в умовних одиницях (ум. од).

Примітка:

- 1.* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$ вірогідна різниця порівнюючи з контролем
- 2.^ – $p<0,05$; ^^ – $p<0,01$; ^^ – $p<0,001$ вірогідна різниця між підгрупами хворих

Як видно з поданих даних таблиці 7.2, експресія TLR 9 на моноцитах крові хворих на САХ із кріоглобулінемічним синдромом була вірогідно учетверо вищою ($0,12 \pm 0,02\%$, $p<0,05$) порівнюючи із показником здорових осіб ($0,03 \pm 0,01\%$) та в 1,71 раза вищою порівнюючи з хворими на САХ без КГС ($p<0,05$). Експресія цього рецептору на лімфоцитах хворих на САХ із КГС також виявилася вірогідно в 1,34 раза більшою ($1,30 \pm 0,15\%$, $p<0,05$) порівнюючи зі здоровими та в 1,24 раза вищою порівнюючи з пацієнтами без КГС. На гранулоцитах пацієнтів із КГС експресія TLR 9 вірогідно не відрізнялася від аналогічного показника здорових осіб та хворих на САХ без КГС.

Таким чином, у хворих на САХ із кріоглобулінемічним синдромом порівнюючи з хворими без кріоглобулінемії ми спостерігали найвищу

експресію TLR9 на моноцитах (у 1,71 раза), дещо меншу – на лімфоцитах (в 1,24 раза) і найменшу – на гранулоцитах.

Таблиця 7.2

Показники експресії TLR 9⁺CD123⁺ на моноцитах і лімфоцитах периферійної крові хворих на системні хвороби сполучної тканини з кріоглобулінемічним синдромом порівнюючи зі здоровими особами (M±m)

Показники		Одиниця виміру	Здорові (n = 20)	Хворі (n = 380)	
				кріо (-) (n = 262)	кріо (+) (n = 118)
TLR9 ⁺ CD123 ⁺	моноцити	%	0,03±0,01	0,07±0,015*	0,12±0,02*^
	лімфоцити	%	0,80±0,12	1,05±0,10*	1,30±0,15*^
	гранулоцити	%	0,014±0,002	0,017±0,003	0,019±0,004

Примітка:

- 1.* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ вірогідна різниця порівнюючи з контролем
- 2.^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,001$ вірогідна різниця між групами хворих

Таблиця 7.3

Показники фагоцитарної та оксидантної активності нейтрофілів і моноцитів периферичної крові здорових осіб та хворих на системні хвороби сполучної тканини з кріоглобулінемічним синдромом (M ± m)

Показники	Одиниця виміру	Здорові (n = 20)	Хворі (n = 380)	
			кріо (-) (n=262)	кріо (+) (n=118)
ФПН сп.	%	5,70 ± 0,48	4,65 ± 0,36	4,93 ± 0,36
ФПН ст. E. coli)	%	90,0 ± 8,34	84,0 ± 9,64	78,9 ± 4,65
ФПМ сп.	%	8,80 ± 1,86	7,46 ± 1,08	4,68 ± 0,78*^
ФПМ ст. (E. coli)	%	81,0 ± 8,12	76,0 ± 4,54	62,8 ± 4,33*^
ОВН сп.	%	7,14 ± 2,21	8,19 ± 1,23	13,7 ± 2,45*^
ОВН ст. (E. coli)	%	91,5 ± 5,51	83,2 ± 6,14	99,8 ± 3,56^
ОВМ сп.	%	4,92 ± 1,54	4,44 ± 1,86	5,72 ± 1,19
ОВМ ст. (E. coli)	%	68,7 ± 5,32	64,6 ± 7,43	69,9 ± 5,33

Примітка:

- 1.* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ вірогідна різниця порівнюючи з контролем
- 2.^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,001$ вірогідна різниця між групами хворих

Як видно з поданих даних таблиці 7.3 у хворих на САХ із КГС спонтанна захоплююча здатність моноцитів ($4,68 \pm 0,78\%$) була в 1,59 раза меншою порівнюючи з хворими без КГС ($7,46 \pm 1,08\%$; $p < 0,05$), а стимульована захоплююча здатність моноцитів ($62,8 \pm 4,33\%$) була в 1,21 раза меншою порівнюючи з хворими без КГС ($76,0 \pm 4,54$; $p < 0,05$). У хворих на САХ із ГКС спостерігалось збільшення в 1,67 раза спонтанної оксидної ($13,7 \pm 2,45\%$) і в 1,21 раза – стимульованої оксидної ($99,8 \pm 3,56\%$) здатності нейтрофілів порівнюючи з хворими на САХ без КГС.

Таким чином, у хворих на системні аутоімунні хвороби з кріоглобулінемічним синдромом встановлено зниження в 1,59 раза спонтанної захоплюючої здатності моноцитів і в 1,21 раза – стимульованої захоплюючої здатності моноцитів порівнюючи з хворими без КГС ($p < 0,05$). У хворих на САХ із ГКС спостерігалось збільшення в 1,67 раза спонтанної оксидної і в 1,21 раза – стимульованої оксидної здатності нейтрофілів порівнюючи з хворими на САХ без КГС.

Наступним етапом нашого дослідження було визначення основних популяцій та субпопуляцій лімфоцитів у хворих на САХ із кріоглобулінемічним синдромом (табл. 7.4).

Як видно з поданих даних таблиці 7.4, у хворих на САХ із КГС виявлена тенденція до зниження числа Т-клітин і Т-хелперів на тлі вірогідного підвищення Т-цитотоксичних лімфоцитів ($28,9 \pm 1,33\%$) порівнюючи зі здоровими особами (відповідно $20,6 \pm 2,91\%$; $p < 0,05$). Відносне число $CD3^+/8^+$ -лімфоцитів у хворих із ГКС виявилось 1,21 раза більшим, порівнюючи з хворими без КГС. Кількість $CD16^+/56^+$ -лімфоцитів також виявилась в 1,38 раза більшою у хворих із КГС ($14,01 \pm 1,52\%$) порівнюючи з хворими на САХ без КГС ($10,2 \pm 1,14\%$; $p < 0,05$). У хворих на САХ із ГКС кількість $CD19^-$, $CD25^-$, $CD\ HLA\ DR^+$ -лімфоцитів вірогідно не відрізнялася від аналогічних результатів хворих на САХ без КГС ($p > 0,05$). Число регуляторних $CD4^+/25^+$ -лімфоцитів у хворих на СВХ із КГС виявилось у 1,49

раза меншим ($p<0,05$), ніж у хворих без КГС, в 1,5 раза меншим порівнюючи з хворими без ГКС[33].

Таблиця 7.4

Показники популяційного та субпопуляційного складу лімфоцитів у здорових осіб та хворих на системні захворювання сполучної тканини з кріоглобулінемічним синдромом ($M \pm m$)

Показники (%)	Здорові (n = 20)	Хворі (n = 380)	
		кріо (-) (n=262)	кріо (+)(n=118)
1	2	3	4
CD3 ⁺ -лімфоцити	68,3 ± 5,10	61,4 ± 4,77	58,0 ± 3,78
CD3 ⁺ /4 ⁺ -лімфоцити	36,3 ± 3,26	35,5 ± 2,32	34,1 ± 2,35
1	2	3	4
CD3 ⁺ /8 ⁺ -лімфоцити	20,6 ± 2,91	23,5 ± 1,23	28,3 ± 1,33*^
CD19 ⁺ -лімфоцити	11,7 ± 2,67	13,4 ± 2,38	14,7 ± 3,34
CD16 ⁺ /56 ⁺ -лімфоцити	9,77 ± 1,49	10,2 ± 1,14	14,01 ± 1,52*^
CD25 ⁺ -лімфоцити	9,15 ± 2,09	12,5 ± 2,12	14,2 ± 2,32
CD HLA DR ⁺ -лімфоцити	15,1 ± 1,17	17,3 ± 2,22	22,5 ± 3,12
CD4 ⁺ /25 ⁺ -лімфоцити	8,29 ± 1,09	7,55 ± 1,07	5,04 ± 0,69*^

Примітка:

1. * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$ вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. ^ – $p<0,05$; ^^ – $p<0,01$; ^^ – $p<0,001$ вірогідна різниця між групами хворих

Таким чином, у хворих на САХ із кріоглобулінемічним синдромом порівнюючи із хворими на САХ із нормальним вмістом кріоглобулінів спостерігалось збільшення Т-цитотоксичних лімфоцитів у 1,21 раза, НК-клітин – в 1,38 раза на тлі вірогідного зниження порівнюючи з кількістю регуляторних CD4⁺/25⁺-клітин (в 1,49 раза) ($p<0,05$).

Як видно з поданих даних таблиці 7.5 у хворих на САХ із КГС концентрація IgM (1,72±0,23 г/л) та IgA (2,63±0,45 г/л) була відповідно в 1,4 та в 1,2 раза більшою порівнюючи з хворими на САХ без КГС ($p>0,05$). Вміст IgG у хворих із КГС (16,9±2,44 г/л) виявився в 1,42 раза, більшим порівнюючи з хворими без КГС (12,2±2,83 г/л, $p>0,05$). Рівень IgE у хворих на САХ із КГС виявився в 1,42 раза (71,4±5,32 МО/мл) більшим, ніж у

хворих на САХ без КГС ($51,8 \pm 5,66$ МО/мл; $p < 0,05$). У пацієнтів із КГС вміст ЦІК виявився більшим, а СЗ-компоненту комплементу менший, у пацієнтів без КГС ($p > 0,05$). Концентрація ІФН- α у слині була в 1,49 раза ($13,9 \pm 1,13$ пг/мл; $p < 0,05$), у крові в 1,31 раза ($2,86 \pm 0,33$ пг/мл; $p > 0,05$) більшою у хворих із КГС порівнюючи з хворими без КГС.

Таблиця 7.5

Рівні імуноглобулінів класів М, -G, -A та -E, циркулюючих імунних комплексів, СЗ-компоненту комплементу, кріоглобулінів, інтерферону альфа у здорових осіб та хворих на системні аутоімунні хвороби з кріоглобулінемічним синдромом ($M \pm m$)

Показники		Одиниці виміру	Здорові (n = 20)	Хворі (n = 380)	
				кріо (-) (n = 262)	кріо (+) (n = 118)
Ig	М	г/л.	$1,12 \pm 0,31$	$1,18 \pm 0,54$	$1,72 \pm 0,23$
	G	г/л	$11,7 \pm 2,24$	$12,2 \pm 2,83$	$16,9 \pm 2,44$
	A	г/л	$2,02 \pm 0,38$	$2,12 \pm 0,44$	$2,63 \pm 0,45$
	E	МО/мл	$48,3 \pm 9,18$	$51,8 \pm 5,66$	$71,4 \pm 5,32^{*\wedge}$
СЗ		г/л	$3,42 \pm 0,68$	$2,95 \pm 0,59$	$2,51 \pm 0,36$
ЦІК		г/л	$3,52 \pm 0,48$	$4,78 \pm 0,81$	$5,14 \pm 2,04$
ІФН- α	кров	пг/мл	$2,00 \pm 0,31$	$2,19 \pm 0,78$	$2,86 \pm 0,33^*$
	слина	пг/мл	$8,32 \pm 1,28$	$9,28 \pm 2,01$	$13,9 \pm 1,13^{*\wedge}$

Результати аналізу імуноглобулінів у досліджуваних групах протестовані відносно оцінки нормальності статистичного розподілу показників (R) і представлені в умовних одиницях (ум. од.).

Примітка:

- 1.* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ вірогідна різниця порівнюючи з контролем
- 2.^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,001$ вірогідна різниця між групами хворих

Таким чином, у хворих на системні аутоімунні хвороби з кріоглобулінемічним синдромом спостерігалось збільшення у 1,42 раза загального сироваткового IgE, в 1,49 раза ІФН- α у слині порівнюючи з хворими на САХ без КГС ($p < 0,05$) [43].

7.2. Імунні та імунозалежні молекулярно-генетичні механізми перебігу системного червоного вовчака, системних васкулітів, ревматоїдного артриту, псоріатичної хвороби з кріоглобулінемічним синдромом

При системних аутоімунних хворобах підвищений рівень ЦІК може утримуватись тривалий час, що несприятливо впливає на реактивність організму. Тому, до важливих задач можна віднести вивчення імунозалежних механізмів у хворих на різні нозологічні форми на тлі гіперімунокомплексного синдрому. Проведений аналіз результатів досліджень групи пацієнтів із наступними аутоімунними хворобами: системний червоний вовчак, системні васкуліти, ревматоїдний артрит, псоріатична хвороба.

Таблиця 7.6

Розподіл хворих на СЧВ, СВ, РА і ПХ залежно від концентрації кріоглобулінів

Показники	Хворі (n = 380)			
	СЧВ (n=70)	СВ (n=90)	РА (n=120)	ПХ (n=100)
Кріог. (+) n=118 (31,1%)	44,3% (n=31)	46,7% (n=42)	17,5% (n=21)	24,0% (n=24)
Кріог. (-) n=262 (68,9%)	55,7% (n=39)	53,3% (n=48)	82,5% (n=99)	76,0% (n=76)

Як видно з поданих даних таблиці 7.6, кріоглобулінемічний синдром виявлений у 118 пацієнтів, що становить 31,1% хворих на САХ. Частіше кріоглобулінемічний синдром розвивався у хворих на системний червоний вовчак (44,3%), системні васкуліти (46,7%), меншою мірою – у хворих на ревматоїдний артрит (17,5%) і псоріатичну хворобу (24,0%)

Проведений аналіз експресії TLR9 на імунокомпетентних клітинах у хворих на САХ із системним червоним вовчаком, системними васкулітами, ревматоїдним артритом, псоріатичною хворобою на тлі кріоглобулінемічного синдрому (таблиця 7.7).

Таблиця 7.7

**Показники експресії TLR9⁺CD123⁺ на моноцитах і лімфоцитах
периферичної крові здорових осіб та хворих на системний червоний
вовчак, системні васкуліти, ревматоїдний артрит, псоріатичну хворобу із
кріоглобулінемічним синдромом (M ± m)**

Показники (%)		Здорові (n=20)	Хворі (n = 380)			
			СЧВ (n=70)	СВ (n=90)	РА (n=120)	ПХ (n=100)
			кріо. (+) (n=31)	кріо. (+) (n=42)	кріо. (+) (n=21)	кріо. (+) (n=24)
TLR9 ⁺ CD123 ⁺	моноцити	0,03±0,01	0,12±0,03*	0,14±0,04**	0,09±0,025*	0,10±0,03*
	лімфоцити	0,80±0,12	1,30±0,15**	1,40±0,20**	1,15±0,10*	1,16±0,11*
	Гранулоц.	0,014±0,002	0,018±0,005	0,020±0,006	0,015±0,007	0,016±0,006

Примітка:

1. – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. ^ – p<0,05; ^^ – p<0,01; ^^^ – p<0,001 вірогідна різниця між показниками хворих зі СЧВ та хворими інших груп
3. ° – p<0,05; °° – p<0,01; °°° – p<0,001 вірогідна різниця між показниками хворих зі СВ та хворими інших груп
4. ~ – p<0,05; ^^ – p<0,01; ~~~ – p<0,001 вірогідна різниця між показниками хворих із РА та хворими інших груп

Як видно з поданих даних, найбільша експресія рецептору TLR9 на моноцитах була виявлена у хворих на СВ та СЧВ, що було вірогідно в 4,67 рази (0,14±0,04%) та в 4 рази (0,12±0,03%) більше ніж у здорових осіб (0,03±0,01%, p<0,01). У пацієнтів із РА та ПХ експресія цього рецептору на моноцитах була дещо меншою, однак із вірогідною різницею (p<0,05) порівнюючи зі здоровими особами. Експресія TLR9 на моноцитах хворих на СЧВ була більшою в 1,33 рази, ніж у хворих на РА і в 1,20 рази більшою, ніж у хворих на ПХ (p>0,05). У хворих на СВ експресія вказаного рецептору виявилася також більшою в 1,21 рази, ніж у хворих на РА і в 1,40 рази більшою, ніж у хворих на ПХ (p>0,05).

Наявність TLR9 на лімфоцитах була ідентифікована також більшою мірою у хворих на СВ (1,40±0,20%) та СЧВ (1,30±0,15%), що виявилось

відповідно в 1,75 та в 1,63 раза більше ніж у здорових осіб ($0,80 \pm 0,12\%$, $p < 0,01$). Експресія TLR9 на гранулоцитах порівнюючи зі здоровими ($0,014 \pm 0,002\%$) виявилася найменшою у хворих на РА ($0,015 \pm 0,007\%$) та ПХ ($0,016 \pm 0,006\%$) та в 1,43 й 1,29 раза відповідно більшою, ніж у хворих на СВ ($0,020 \pm 0,006\%$, $p > 0,05$) та СЧВ ($0,018 \pm 0,005\%$, $p > 0,05$).

Таким чином, експресія рецептору TLR9 на моноцитах, лімфоцитах у всіх хворих на САХ із кріоглобулінемічним синдромом була вірогідно більшою, ніж у здорових осіб. Експресія вказаного рецептору була найвищою у хворих на СВ та СЧВ, дещо меншою – у хворих на РА та ПХ. Підвищена експресія TLR9 на гранулоцитах була зафіксована лише у хворих на СВ та СЧВ, однак вірогідної різниці у хворих на СЧВ, СВ, РА і ПХ не виявлено[312].

Таблиця 7.8

Рівні miR-146a, miR-155 у сироватці крові здорових осіб та хворих на СЧВ, СВ, РА і ПХ із кріоглобулінемічним синдромом ($M \pm m$)

Показник и (ум. од: U/6)	Здорові (n=20)	Хворі (n = 380)			
		СЧВ (n = 70)	СВ (n = 90)	РА (n = 120)	ПХ (n = 100)
		кріо. (+) (n = 31)	кріо. (+) (n = 42)	кріо. (+) (n = 21)	кріо. (+) (n = 24)
miR-155	$0,04 \pm 0,01$	$0,13 \pm 0,02^{**}$	$0,14 \pm 0,02^{**}$	$0,08 \pm 0,01^*$	$0,09 \pm 0,015^*$
miR-146a	$0,18 \pm 0,02$	$0,08 \pm 0,01^{**}$	$0,07 \pm 0,01^{**}$	$0,11 \pm 0,02^*$	$0,10 \pm 0,015^*$

Результати аналізу у досліджуваних групах протестовані відносно оцінки нормальності статистичного розподілу показників (U/6) і представлено в умовних одиницях (ум.од).

Примітка:

1. – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,001$ вірогідна різниця між показниками хворих зі СЧВ та хворими інших груп
3. ° – $p < 0,05$; °° – $p < 0,01$; °°° – $p < 0,001$ вірогідна різниця між показниками хворих зі СВ та хворими інших груп
4. ˇ – $p < 0,05$; ˇˇ – $p < 0,01$; ˇˇˇ – $p < 0,001$ вірогідна різниця між показниками хворих із РА та хворими інших груп

Як видно з поданих даних таблиці 7.8, в усіх хворих на САХ із кріоглобулінемічним синдромом рівень антизапальної miR-146a виявився вірогідно зниженим, а прозапальної miR-155 – вірогідно підвищеним порівнюючи зі здоровими особами. Вміст miR-146a був найвищим у хворих на СЧВ ($0,08 \pm 0,01$ ум. од: U/6) та СВ ($0,07 \pm 0,01$ ум. од: U/6), дещо меншим – у хворих на РА ($0,11 \pm 0,02$ ум. од: U/6) та ПХ ($0,10 \pm 0,015$ ум. од: U/6). Аналогічна картина спостерігалася щодо підвищеного рівня miR-155, який виявився більшим у хворих на СЧВ та СВ ($p < 0,01$) та у хворих на РА і ПХ ($p < 0,05$) [312].

Таким чином, у хворих на СВ і СЧВ виявлено вірогідно низький рівень антизапальної miR-146a і високий рівень прозапальної miR-155 порівнюючи з хворими на РА та ПХ.

Проведено дослідження фагоцитарної активності у хворих на системний червоний вовчак, системні васкуліти, ревматоїдний артрит і псоріатична хвороба з кріоглобулінемічним синдромом (таблиця 7.9).

Таблиця 7.9

Показники фагоцитарної та оксидантної активності нейтрофілів і моноцитів периферичної крові здорових осіб та хворих на СЧВ, СВ, РА і ПХ з кріоглобулінемічним синдромом ($M \pm m$)

Показники %	Здорові (n = 20)	Хворі (n = 380)			
		СЧВ (n = 70)	СВ (n = 90)	РА (n = 120)	ПХ (n = 100)
		кріо. (+) (n = 31)	кріо. (+) (n = 42)	кріо. (+) (n = 21)	кріо. (+) (n = 24)
ФПН сп.	$5,70 \pm 0,48$	$5,03 \pm 0,44$	$4,99 \pm 1,05$	$4,97 \pm 0,89$	$4,56 \pm 1,04$
ФПН ст. (E. coli)	$90,0 \pm 8,34$	$78,3 \pm 5,98^*$	$77,1 \pm 6,01$	$83,2 \pm 4,76$	$80,4 \pm 5,05$
ФПМ сп.	$8,80 \pm 1,86$	$4,13 \pm 1,13^*$	$3,82 \pm 0,89^*$	$5,17 \pm 1,06$	$4,89 \pm 1,09$
ФПМ ст. (E. coli)	$81,0 \pm 8,12$	$64,6 \pm 3,11^*$	$62,4 \pm 4,09^*$	$70,9 \pm 3,45$	$68,5 \pm 4,04$
ОВН сп.	$7,14 \pm 2,21$	$13,8 \pm 3,18^*$	$15,8 \pm 2,67^*$	$10,9 \pm 2,01$	$11,2 \pm 2,11$

Продовження таблиці 7.9

ОВН ст. (E. coli)	91,5±5,51	100,8±2,14*	102,2±3,09*	94,1±4,12	95,6±4,82
ОВМ сп.	4,92±1,54	5,72±1,19	6,04±0,65	5,23±1,08	5,65±1,21
ОВМ ст. (E. coli)	68,7±5,32	69,4±4,34	70,6±3,55	66,4±4,12	67,9±3,89

Примітка:

1. – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^^ – $p < 0,001$ вірогідна різниця між показниками хворих зі СЧВ та хворими інших груп
3. ° – $p < 0,05$; °° – $p < 0,01$; °°° – $p < 0,001$ вірогідна різниця між показниками хворих зі СВ та хворими інших груп
4. ˇ – $p < 0,05$; ˇˇ – $p < 0,01$; ˇˇˇ – $p < 0,001$ вірогідна різниця між показниками хворих із РА та хворими інших груп

Як видно з поданих даних таблиці 7.9, у всіх хворих на САХ із кріоглобулінемічним синдромом спостерігалось зниження спонтанної та стимульованої захоплюючої здатності моноцитів, особливо у хворих на СВ (відповідно $3,82 \pm 0,89\%$; $62,4 \pm 4,09\%$) та підвищення спонтанної і стимульованої здатності нейтрофілів також у хворих на СВ (відповідно: $15,8 \pm 2,67\%$, $102,2 \pm 3,09\%$) порівнюючи зі здоровими особами ($p < 0,05$).

Таким чином, порівнюючи зі здоровими особами у хворих на СЧВ і СВ спостерігалось зниження спонтанної і стимульованої захоплюючої здатності моноцитів ($p < 0,05$) та підвищення спонтанної та стимульованої оксидної здатності нейтрофілів ($p < 0,05$). У хворих на РА і ПХ показники фагоцитарної активності нейтрофілів і моноцитів були зміненими, однак вірогідно не відрізнялися від відповідних показників здорових осіб [73,74].

Проведено дослідження популяційного та субпопуляційного складу лімфоцитів у хворих на САХ із гіперімунокомплексним синдромом (табл. 7.10).

Таблиця 7.10

**Показники популяційного та субпопуляційного складу лімфоцитів
у здорових осіб та хворих на СЧВ, СВ, РА і ПХ
з кріоглобулінемічним синдромом ($M \pm m$)**

Показники	Здорові (n = 20)	Хворі (n = 380)			
		СЧВ (n = 70)	СВ (n = 90)	РА (n = 120)	ПХ (n = 100)
		кріо.(+) (n = 31)	кріо.(+) (n = 42)	кріо.(+) (n = 21)	кріо.(+) (n = 24)
CD3 ⁺ - лімфоцити	68,3±5,10	62,3±4,45	60,5±5,05	61,8±3,21	60,1±3,73
CD3 ⁺ /4 ⁺ - лімфоцити	36,3±3,26	35,3±4,22	29,2±4,21	32,9±2,55	31,8±4,09
CD3 ⁺ /8 ⁺ - лімфоцити	20,6±2,91	27,9±3,23*	30,2±2,22*	26,1±3,11	27,5±3,12
CD19 ⁺ - лімфоцити	11,7±2,67	14,4±1,23	16,6±1,21	13,7±2,55	14,4±2,45
CD16 ⁺ /56 ⁺ - лімфоцити	9,77±1,49	15,9±1,23*	16,9±1,56*	12,7±2,22	10,9±2,12
CD25 ⁺ - лімфоцити	9,15±2,09	12,1±2,34	13,9±3,45	11,9±2,12	12,1±2,08
CD3 ⁺ HLADR ⁺ - лімфоцити	15,1±1,17	19,1±2,33	20,2 ±3,78	16,3±3,56	17,8±3,44
CD4 ⁺ /25 ⁺ - лімфоцити	8,29±1,09	4,04±0,89*	3,23±1,01*	5,46±1,34	5,04±1,09

Примітка:

1. – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ ^ – $p < 0,001$ вірогідна різниця між показниками хворих зі СЧВ та хворими інших груп
3. ° – $p < 0,05$; °° – $p < 0,01$; °°° – $p < 0,001$ вірогідна різниця між показниками хворих зі СВ та хворими інших груп
4. ˇ – $p < 0,05$; ˇ ˇ – $p < 0,01$; ˇ ˇ ˇ – $p < 0,001$ вірогідна різниця між показниками хворих із РА та хворими інших груп

Як видно з поданих даних таблиці 7.10, у всіх хворих на САХ із кріоглобулінемічним синдромом число Т-лімфоцитів, Т-хелперів, CD19⁺-, CD25⁺-лімфоцитів і CD3⁺ HLADR⁺-лімфоцитів вірогідно не відрізнялося від показника здорових осіб та вірогідно не різнилося у хворих з різними нозологічними формами САХ. Кількість CD3⁺/8⁺-лімфоцитів у хворих на СЧВ була в 1,36 раза , а у хворих на СВ – в 1,47 раза більшою порівнюючи зі

здоровими особами ($p < 0,05$), а у хворих на РА та ПХ мала чітку тенденцію до збільшення в 1,3 рази ($p > 0,05$). Число активованих CD3+HLADR+-лімфоцитів у всіх хворих було збільшеним, причому у хворих зі СВ і СЧВ вірогідно ($p < 0,05$) відповідно у 1,27 і 1,34 рази. Кількість NK-клітин порівнюючи зі здоровими особами ($9,77 \pm 1,49\%$) також вірогідно ($p < 0,05$) була більшою у хворих на СЧВ, СВ. Число регуляторних CD4+/25+-клітин із супресивною активністю порівнюючи зі здоровими була також вірогідно меншою у хворих на СЧВ ($4,04 \pm 0,89\%$) та СВ ($3,23 \pm 1,01\%$) порівнюючи зі здоровими особами.

Таким чином, у хворих на САХ з кріоглобулінемічним синдромом найбільш виражені зміни популяційного та субпопуляційного складу лімфоцитів виявлені в хворих на СВ, а саме: вірогідно більша кількість Т-цитотоксичних лімфоцитів, NK-клітин та зниження числа регуляторних CD4+/25+-лімфоцитів ($p < 0,05$). У пацієнтів з РА та ПХ ми спостерігали аналогічні зміни, однак без вірогідної різниці порівнюючи зі здоровими та хворими на СВ та СЧВ.

У хворих на системний червоний вовчак, системні васкуліти, ревматоїдний артрит та псоріатична хвороба проведені дослідження гуморальної ланки імунної системи (табл. 7.11).

Як видно з поданих даних таблиці 7.11, концентрація IgM, IgG, IgA, IgE у всіх хворих виявилася більшою, ніж у здорових осіб ($p > 0,05$). Найвищий вміст усіх імуноглобулінів був визначний у хворих на СВ та СЧВ, причому рівень IgG порівнюючи зі здоровими особами ($11,7 \pm 2,24$ г/л) виявився вірогідно вищим у пацієнтів зі СЧВ ($19,7 \pm 2,55$ г/л, $p < 0,05$) та СВ ($21,6 \pm 2,98$ г/л, $p < 0,01$) та вірогідно більшим, ніж у хворих на РА ($14,1 \pm 2,32$ г/л, $p < 0,05$). Аналогічно вірогідно високим порівнюючи зі здоровими особами виявився рівень IgE у хворих на СЧВ ($72,9 \pm 5,35$ МО/мл, $p < 0,05$) та СВ ($79,3 \pm 4,67$ МО/мл, $p < 0,01$), концентрація якого в останніх хворих була вірогідно більшою, ніж у хворих на РА ($64,4 \pm 3,36$ МО/мл, $p > 0,05$) та ПХ ($65,4 \pm 4,15$ МО/мл, $p < 0,05$). Найменший рівень С3-компоненту комплементу

діагностований також у пацієнтів зі СЧВ та СВ, що виявився меншим порівнюючи з хворими на РА ($p>0,05$). Відповідно й концентрація ЦІК була вищою в пацієнтів зі СЧВ та СВ ($p>0,05$). Рівень ІФН- α у крові та слині у всіх хворих мав тенденцію до збільшення порівнюючи зі здоровими особами ($p>0,05$) [255].

Таблиця 7.11

Рівні імуноглобулінів класів IgM, IgG, IgA та IgE, циркулюючих імунних комплексів, С3-компоненту комплементу, кріоглобулінів, кріофібриногену, інтерферону альфа у здорових осіб та хворих на СЧВ, СВ, РА і ПХ із кріоглобулінімічним синдромом ($M \pm m$)

Показники		Одиниця виміру	Здорові (n = 20)	Хворі на САХ із ГКС (n = 258)			
				СЧВ кріо.(+) (n=31)	СВ кріо.(+) (n=42)	РА кріо.(+) (n=31)	ПХ кріо.(+) (n=21)
Ig	М	г/л.	1,12 \pm 0,31	1,67 \pm 0,43	1,98 \pm 0,38	1,39 \pm 0,34	1,51 \pm 0,24
	G	г/л	11,7 \pm 2,24	15,7 \pm 3,55	16,6 \pm 2,98	13,1 \pm 2,32	13,8 \pm 2,12
	A	г/л	2,02 \pm 0,38	2,88 \pm 0,43	2,79 \pm 0,82	2,45 \pm 0,75	2,68 \pm 0,55
	E	МО/мл	48,3 \pm 9,18	72,9 \pm 5,35*	79,3 \pm 4,67**	64,4 \pm 3,36°	65,4 \pm 4,15
С3-компон. комплементу		г/л	3,42 \pm 0,68	1,98 \pm 0,93	1,90 \pm 0,89	2,59 \pm 0,76	2,31 \pm 0,45
ЦІК		г/л	3,52 \pm 0,48	5,08 \pm 1,04	5,78 \pm 1,87	4,45 \pm 1,19	4,78 \pm 1,14
ІФН- α	кров	пг/мл	2,00 \pm 0,31	2,28 \pm 0,46	2,35 \pm 0,33	2,49 \pm 0,43	2,57 \pm 0,35
	слина	пг/мл	8,32 \pm 1,28	13,84 \pm 3,34	14,63 \pm 4,22	12,74 \pm 2,20	12,98 \pm 2,35

Результати аналізу імуноглобулінів у досліджуваних групах протестовані відносно оцінки нормальності статистичного розподілу показників (R) і представлені в умовних одиницях (ум. од.).

Примітка:

1. – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. ^ – $p<0,05$; ^^ – $p<0,01$; ^^^ – $p<0,001$ вірогідна різниця між показниками хворих зі СЧВ та хворими інших груп
3. ° – $p<0,05$; °° – $p<0,01$; °°° – $p<0,001$ вірогідна різниця між показниками хворих зі СВ та хворими інших груп
4. ˇ – $p<0,05$; ˇˇ – $p<0,01$; ˇˇˇ – $p<0,001$ вірогідна різниця між показниками хворих із РА та хворими інших груп

Таким чином, у пацієнтів зі СЧВ, СВ, РА і ПХ визначено підвищення рівня IgE ($p>0,05$), ЦІК, ІФН- α у крові та слині та зниження С3-компонент комплементу ($p>0,05$). Підвищення рівня загального сироваткового IgE, вища концентрація ЦІК, ІФН- α у крові та слині та більш низчі показники С3-компоненту комплементу були зафіксовані у хворих на СВ.

Висновки до розділу 7

Кріоглобулінемічний синдром (КГС) був ідентифікований у 118 (31,1%) хворих на САХ, частіше у жінок (58,5%), хворих на СВ (46,7%); у 53 (44,9%) хворих з ГКС була ідентифікована активна фаза хронічної герпесвірусної інфекції: EBV-інфекція – у 42 (79,2%) хворих, HSV $_{1/2}$ -інфекція – у трьох (5,7%) хворих, комбінація EBV+ HSV $_{1/2}$ -інфекції – у 8 (15,1%) хворих; у хворих на САХ з КГС порівнюючи з хворими на САХ без КГС виявлено підвищену експресію TLR9 на моноцитах (у 1,71 раз) й на лімфоцитах (в 1,24 раз); більшу спонтанну (у 1,67 раз) і стимульовану (у 1,21 раз) оксидну здатність нейтрофілів; NK-клітин (у 1,38 раз), Т-цитотоксичних лімфоцитів (у 1,21 раз); та зниження рівня miR-146a (у 1,56 раз); загального сироваткового IgE (у 1,42 раз); спонтанної (у 1,59 раз) стимульованої (у 1,21 раз) захоплюючої здатності моноцитів; кількості регуляторних CD4 $^{+}$ /25 $^{+}$ -клітин (у 1,49 раз); більш значущі зміни вказаних показників спостерігались у хворих на СВ.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях автора: [33, 34, 42, 43, 73, 74, 255, 312]

РОЗДІЛ 8

ІМУННІ ТА ІМУНОЗАЛЕЖНІ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ПЕРЕБІГУ СИСТЕМНИХ АУТОІМУННИХ ХВОРОБ НА ТЛІ АНТИФОСФОЛІПІДНОГО СИНДРОМУ

8.1. Імунні та імунозалежні молекулярно-генетичні механізми перебігу системних аутоімунних хвороб на тлі антифосфоліпідного синдрому

Вторинний антифосфоліпідний синдром (АФС) частіше формується на тлі аутоімунних захворювань (СЧВ, вузликовий періартеріїт, РА, системна склеродермія, імунний тиреоїдит); на тлі злоякісних новоутворень, інфекційних та інфекційно-імунних захворювань (хвороба Лайма, бронхіальна астма, ВІЛ-інфекція, стафілококова, стрептококова, герпесвірусна інфекція) [251, 335].

У нашому випадку діагностика АФС базувалася на основі клінічних та лабораторних критеріїв. До клінічних ознак, які вказувати на АФС належали: нетромботичні неврологічні симптоми (мігреноподібний біль голови, відчуття затерпання верхніх і нижніх кінцівок, парестезії, сітчаті ліведо, підвищена чутливість до холоду, наявність шумів у серці або клапанних вегетацій, загальна слабкість, артралгії, міалгії, гематологічні порушення (тромбоцитопенія, гемолітична анемія). До лабораторних критеріїв відносилися присутність у плазмі вовчакового антикоагулянту та/або антикардіоліпінових антитіл класу IgG або IgM у середній або високій концентрації, та/або антитіл до β 2-глікопротеїну I, виявлених не менш ніж 2 рази з інтервалом не менш ніж 12 тижнів. До уваги бралися число тромбоцитів та дані коагулограми [119].

На основі вище вказаних критеріїв, АФС був ідентифікований у 57 (15,0%) хворих на системні хвороби сполучної тканини (САХ). Група пацієнтів з АФС складалася з 40 (70,2%) жінок і 17 (29,8%) чоловіків, віком

19–56 років (середній вік $31,5 \pm 4,2$ років). Групу пацієнтів із антифосфоліпідним синдромом склали хворі з наступними нозологічними формами: СЧВ=21 (30,0%); СВ=17 (18,9%); РА=10 (8,3%); ПХ=9 (9,0%)[36, 45].

Проведений аналіз поширеності Епштейна-Барр вірусної та HSV $_{1/2}$ -інфекцій в активній та латентній фазах перебігу в цих хворих. Встановлено, що у хворих на САХ із АФС активна фаза герпесвірусної інфекції була зафіксована в 29 (50,9 %) хворих, а саме: Епштейна-Барр інфекції – в 14 (48,3%) пацієнтів, активна фаза HSV $_{1/2}$ -інфекції – у 7 (24,1%) випадків та їх комбінація – у 8 (27,6%) хворих (рис. 8.1).

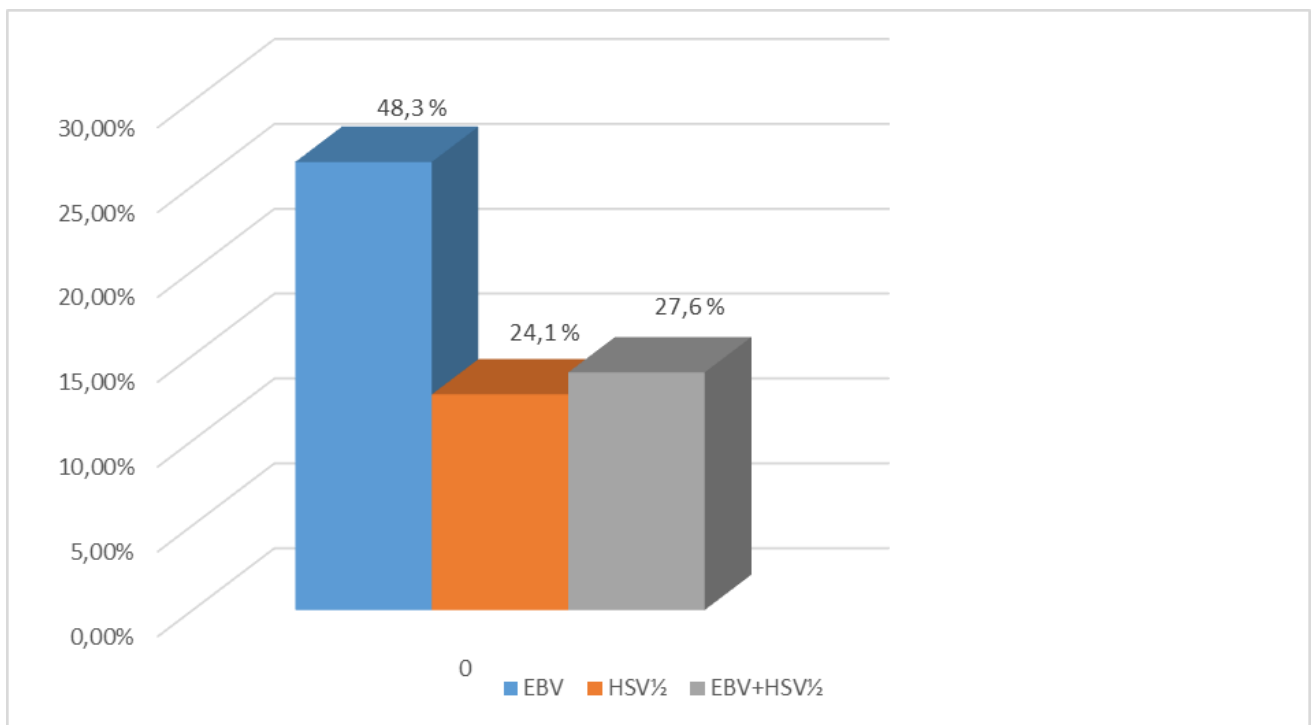


Рис. 8.1 Поширеність активованої герпесвірусної інфекції у хворих на САХ.

Таким чином, у 29 (50,9%) хворих на САХ з АФС була ідентифікована активна фаза хронічної герпесвірусної інфекції (у 48,3% – EBV-інфекції, в 24,1% – HSV $_{1/2}$ -інфекції та їх комбінація – в 27,6% хворих) (рис. 8.1).

Результати аналізу в досліджуваних групах протестовані відносно оцінки нормальності статистичного розподілу показників (U/6) і представлено в умовних одиницях (ум. од).

Як видно з поданих даних таблиці 8.1, рівень прозапальної miR-155 у хворих на САХ з АФС вірогідно різнилися із здоровими особами ($p < 0,05$) та виявилася в 1,50 раза більшою у хворих САХ з АФС (+), ніж у хворих з АФС(–). Рівень експресії miR-146a у хворих з АФС виявився меншим в 1,25 раза порівнюючи з хворими без АФС ($p > 0,05$).

Таблиця 8.1

Рівні miR-146a, miR-155 у сироватці крові здорових осіб та хворих на системні хвороби сполучної тканини з антифосфоліпідним синдромом ($M \pm m$)

Показники	Одиниця виміру	Здорові (n = 20)	Хворі (n = 380)	
			(–) АФС (n = 323)	(+) АФС (n = 57)
miR-155	ум. од: U/6	0,04±0,01	0,08±0,01*	0,12±0,02**^
miR-146a	ум. од: U/6	0,18±0,02	0,10±0,02**	0,08±0,015*

Примітка:

- 1.* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
- 2.# – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між групами хворих

Таким чином, у хворих на системні хвороби сполучної тканини з антифосфоліпідним синдромом порівнюючи з хворими на САХ без АФС спостерігався більший в 1,50 раза рівень прозапальної miR-155 і менший в 1,25 раза рівень антизапальної miR-146a ($p > 0,05$) [258, 260, 378].

Як видно з поданих даних таблиці 8.2, у хворих на САХ з АФС експресія TLR9 в моноцитах, лімфоцитах і гранулоцитах виявилася вищою порівнюючи зі здоровими особами ($p < 0,001$). У хворих на САХ з АФС експресія TLR9 в моноцитах ($0,11 \pm 0,02\%$) була в 1,83 раза більшою, ніж хворих без АФС ($0,06 \pm 0,02\%$, $p < 0,05$) й у 1,83 раза більшою, ніж у здорових осіб ($0,03 \pm 0,01\%$, $p < 0,001$). У хворих на САХ з АФС ($1,55 \pm 0,14\%$) експресія TLR9 в лімфоцитах була в 1,27 раза більшою, ніж у хворих на САХ без АФС ($1,20 \pm 0,11\%$). Експресія TLR9 в гранулоцитах у хворих на САХ з АФС ($0,025 \pm 0,002\%$) виявилась у 1,47 раза більшою, ніж у хворих на САХ з АФС (–) ($0,017 \pm 0,001\%$, $p < 0,05$).

Таблиця 8.2

Показники експресії TLR 9⁺ в моноцитах і лімфоцитах периферійної крові здорових осіб та хворих на системні хвороби сполучної тканини з антифосфоліпідним синдромом (M ± m)

Показники (%)		Здорові (n = 20)	Хворі (n = 380)		
			АФС (–) (n = 323)	АФС (+) (n = 57)	
TLR9 ⁺ CD123	+	моноцити	0,03±0,01	0,06±0,02*	0,11± 0,02***^
		лімфоцити	0,80±0,12	1,20±0,11*	1,55 ± 0,14***^
		гранулоцити	0,014±0,001	0,017± 0,001*	0,030 ± 0,002***^^

Примітка:

- 1.* – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
- 2.# – p<0,05; ## – p<0,01; ### – p<0,001 – вірогідна різниця між групами хворих

Таким чином, у хворих на САХ з АФС порівнюючи з хворими на САХ без АФС спостерігалася більша в 1,83 раза експресія TLR9 в моноцитах, в 1,27 раза – у лімфоцитах і в 1,47 раза більша на гранулоцитах (p>0,05).

Як видно з поданих даних таблиці 8.3, у хворих на САХ з АФС спонтанна і стимульована захоплююча здатність як моноцитів, так і гранулоцитів виявилася меншою, ніж у здорових осіб та в пацієнтів без ознак АФС (p>0,05). Найбільш цікаві зміни ми спостерігали, вивчаючи кисневозалежний процесінг. Так, у хворих на САХ з АФС (12,3±1,34%) порівнюючи з хворими на САХ без АФС (8,48±1,23%) спостерігалася збільшення спонтанної оксидної здатності нейтрофілів у 1,45 раза (p<0,05). Оксидна стимульована здатність моноцитів була в 1,20 раза більшою у хворих на САХ з АФС (51,1±4,02%) порівнюючи з хворими на САХ без АФС (61,1±3,12%; p<0,05).

Таблиця 8.3

Показники фагоцитарної та оксидної активності нейтрофілів і моноцитів периферійної крові здорових осіб та хворих на системні хвороби сполучної тканини з антифосфоліпідним синдромом ($M \pm m$)

Показники (%)	Здорові (n = 20)	Хворі (n = 380)	
		АФС (–) (n=323)	АФС (+) (n=57)
1	2	3	4
ФПН сп.	5,70 ± 0,48	4,95 ± 0,75	4,73 ± 0,35
ФПН ст. E. coli)	90,0 ± 8,34	85,2 ± 7,87	82,9 ± 5,87
ФПМ сп.	8,80 ± 1,86	7,66 ± 1,88	7,28 ± 1,58
1	2	3	4
ФПМ ст. (E. coli)	81,0 ± 8,12	76,0 ± 4,67	72,9 ± 4,45
ОВН сп.	7,14 ± 2,21	8,48 ± 1,23	12,3 ± 1,34*^
ОВН ст. (E. coli)	91,5 ± 5,51	84,4 ± 3,35	80,9 ± 6,02
ОВМ сп.	4,92 ± 1,54	4,54 ± 1,74	4,02 ± 1,01
ОВМ ст. (E. coli)	68,7 ± 5,32	61,1 ± 3,12	51,1 ± 4,02^

Примітка:

- 1.* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
- 2.# – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між групами хворих

Таким чином, у хворих на системні аутоімунні хвороби з АФС порівнюючи з хворими на САХ без АФС спостерігалось підвищення в 1,45 раза спонтанної оксидної здатності нейтрофілів ($p < 0,05$) та зниження у 1,20 раза стимульованої оксидної здатності моноцитів ($p < 0,05$).

Як видно з поданих даних таблиці 8.4, у хворих на САХ з АФС порівнюючи з пацієнтами без АФС спостерігалася виражена тенденція до збільшення числа Т-хелперів (відповідно: $41,1 \pm 2,71\%$, $38,5 \pm 2,31\%$, $p > 0,05$), $CD16^+/56^+$ -лімфоцитів та зниження числа $CD4^+/25^+$ -лімфоцитів ($p > 0,05$). Кількість $CD3^+/8^+$ -лімфоцитів у хворих на САХ з АФС виявилась у 1,29 раза ($27,2 \pm 1,21\%$) більшою, ніж у хворих на САХ з АФС (–) ($21,1 \pm 2,69\%$) та вірогідно більшою, ніж у здорових осіб ($p < 0,05$). Кількість В-лімфоцитів у хворих на САХ з АФС ($18,7 \pm 2,21\%$) виявилась також вірогідно в 1,51 раза

більшою, ніж у хворих на САХ без АФС ($18,7 \pm 2,21\%$). Окрім цього, число $CD25^+$ -лімфоцитів було в 1,48 раза ($18,3 \pm 2,01\%$), а число $CD\ HLA\ DR^+$ -лімфоцитів – в 1,37 раза більшим у хворих на САХ з АФС, ніж у хворих на САХ без АФС ($p < 0,05$).

Таблиця 8.4

**Показники популяційного та субпопуляційного складу лімфоцитів у
здорових осіб та хворих на системні аутоімунні хвороби
з антифосфоліпідним синдромом ($M \pm m$)**

Показники (%)	Здорові (n = 20)	Хворі (n = 380)	
		АФС (–) (n=323)	АФС(+) (n=57)
$CD3^+$ -лімфоцити	$68,3 \pm 5,10$	$61,4 \pm 4,23$	$56,1 \pm 3,56$
$CD3^+/4^+$ -лімфоцити	$36,3 \pm 3,26$	$38,5 \pm 2,31$	$41,1 \pm 2,71$
$CD3^+/8^+$ -лімфоцити	$20,6 \pm 2,91$	$21,1 \pm 2,69$	$27,2 \pm 1,21^{*\wedge}$
$CD19^+$ -лімфоцити	$11,7 \pm 2,67$	$12,4 \pm 2,23$	$18,7 \pm 2,21^{*\wedge}$
$CD16^+/56^+$ -лімфоцити	$9,77 \pm 1,49$	$9,84 \pm 2,14$	$11,5 \pm 2,43$
$CD25^+$ -лімфоцити	$9,15 \pm 2,09$	$12,4 \pm 2,42$	$18,3 \pm 2,01^{**\wedge}$
$CD\ HLA\ DR^+$ -лімфоцити	$15,1 \pm 1,17$	$17,5 \pm 2,32$	$23,1 \pm 2,56^{***\wedge}$
$CD4^+/25^+$ -лімфоцити	$8,29 \pm 1,09$	$7,75 \pm 2,67$	$6,06 \pm 1,19$

Примітка:

- 1.*– $p < 0,05$; **– $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
- 2.# – $p < 0,05$; ##– $p < 0,01$; ###– $p < 0,001$ – вірогідна різниця між підгрупами хворих

Таким чином, у хворих на САХ з АФС порівнюючи з хворими без АФС спостерігалось збільшення Т-цитотоксичних лімфоцитів – в 1,29 раза, В-лімфоцитів – в 1,51 раза, $CD25^+$ -лімфоцитів із рецептором до ІЛ2 – в 1,48 раза, $CD\ HLA\ DR^+$ -лімфоцитів – в 1,37 раза ($p < 0,05$) на тлі тенденція до збільшення NK-клітин та зниження числа регуляторних $CD4^+/25^+$ -клітин ($p > 0,05$).

Наступним нашим кроком було визначення гуморальних факторів імунного захисту хворих на системні аутоімунні хвороби з антифосфоліпідним синдромом (рис. 8.2, 8.3, 8.4).

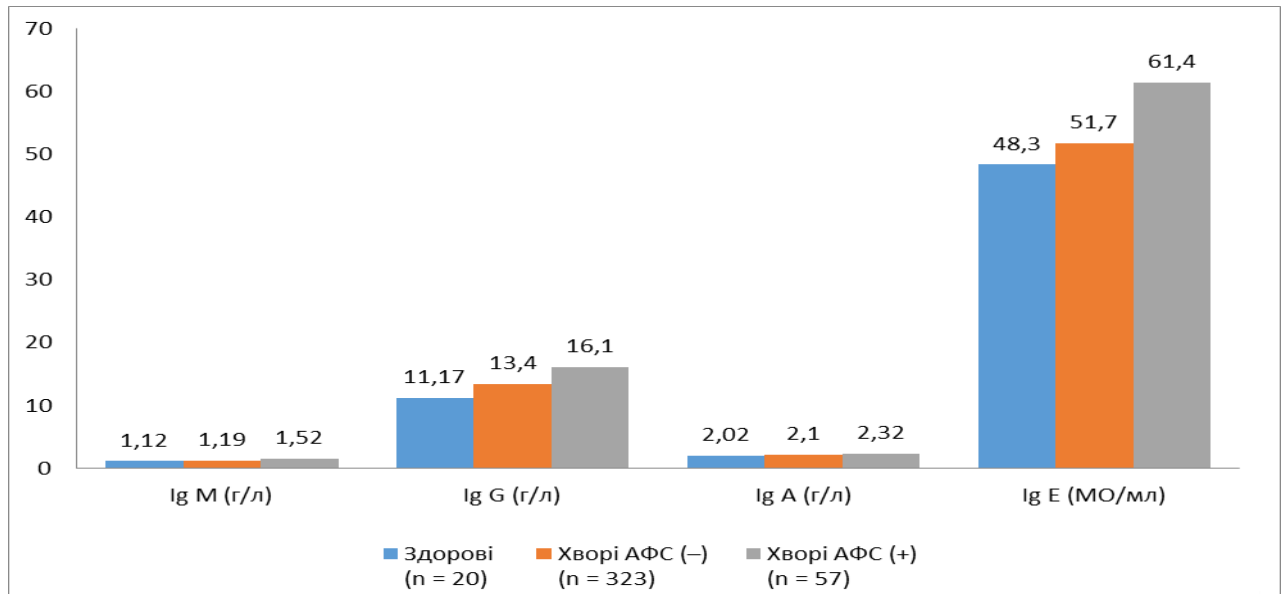


Рис. 8.2 Рівні імуноглобулінів класів IgM, IgG, IgA та IgE у здорових осіб та хворих на системні аутоімунні хвороби з антифосфоліпідним синдромом ($M \pm m$)

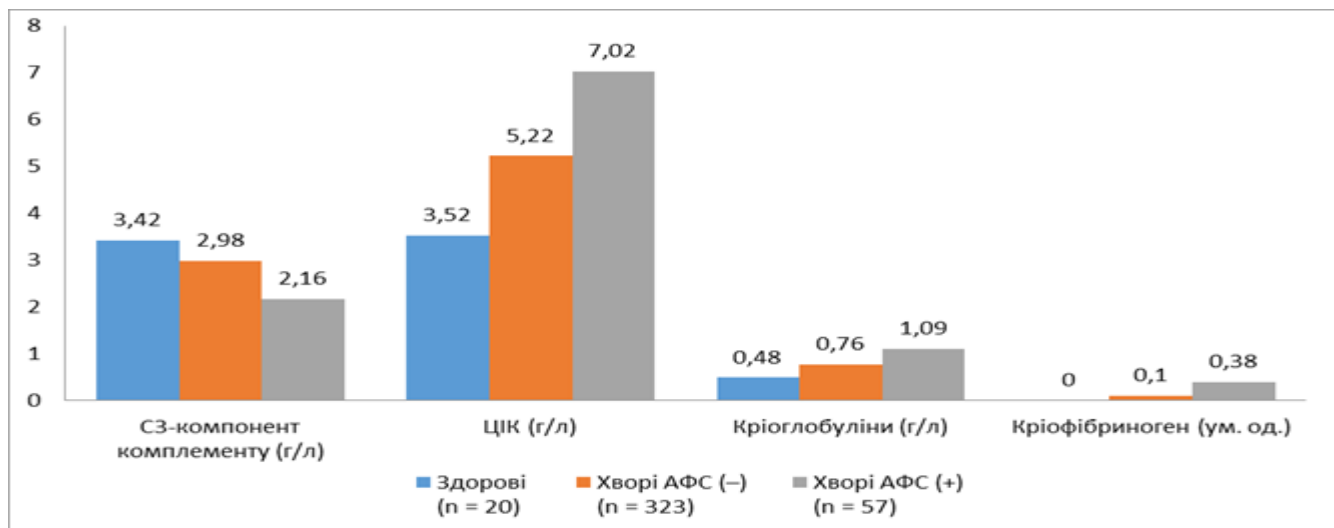


Рисунок 8.3 Рівні циркулюючих імунних комплексів, С3-компонента комплементу в здорових осіб та хворих на системні аутоімунні хвороби з антифосфоліпідним синдромом ($M \pm m$)

Як видно з поданих даних рисунка 8.2, у хворих на САХ з АФС виявилася тенденція до збільшення рівня всіх класів імуноглобулінів ($p>0,05$) порівнюючи з хворими на САХ без АФС. У хворих на САХ з АФС порівнюючи зі здоровими особами був вірогідно більший рівень ЦІК, кріоглобулінів, кріофібриногену, ІФН- α в крові і слині. У хворих на САХ з АФС порівнюючи з хворими на САХ без АФС спостерігалася більша концентрація ЦІК в 1,34 раза, кріофібриногену (у 3,80 раза) (рисунк 8.3). Як видно з поданих даних рисунка 8.4, ІФН- α в крові і слині збільшився (відповідно в 1,29 і 1,59 раза) та спостерігалось зниження вмісту С3-компонента комплементу (у 1,38 раза) ($p<0,05$) [59, 60].

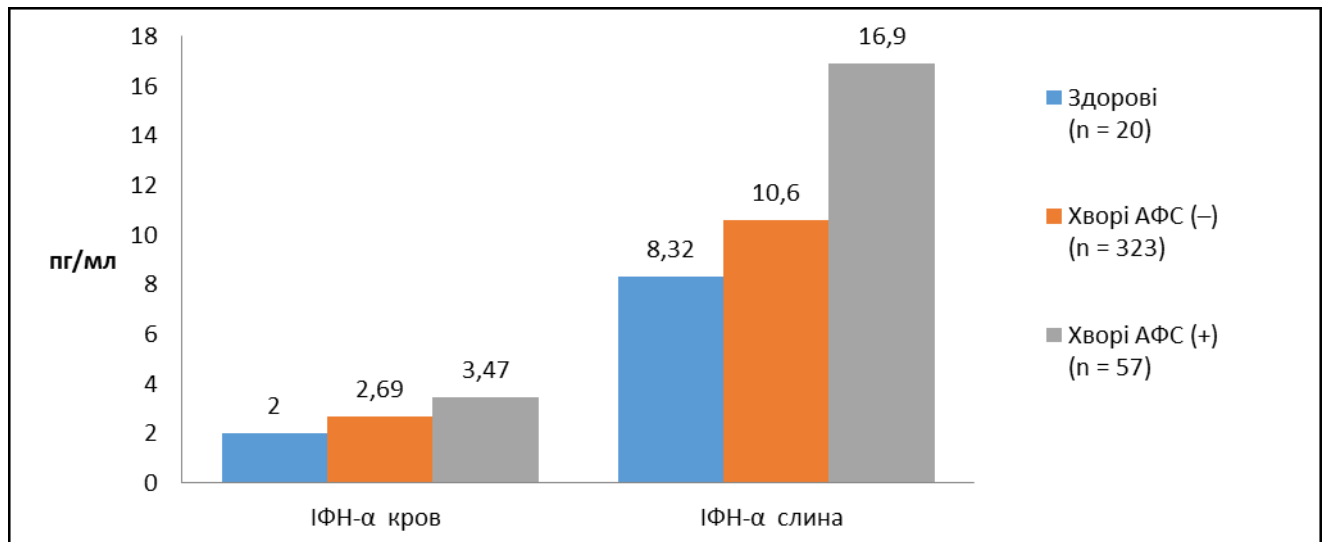


Рисунок 8.4 Рівні інтерферону альфа у здорових осіб та хворих на системні аутоімунні хвороби з антифосфоліпідним синдромом ($M \pm m$)

Таким чином, у хворих на системні аутоімунні хвороби з антифосфоліпідним синдромом порівнюючи з хворими на САХ без антифосфоліпідного синдрому виявилася вірогідно більша концентрація ЦІК (в 1,34 раза), кріоглобулінів (у 1,76 раза), кріофібриногену (у 3,80 раза), ІФН- α у крові і слині відповідно в 1,29 і 1,59 раза на тлі зменшення вмісту С3-компонента комплементу (у 1,38 раза; $p<0,05$).

8.2. Імунні, імунозалежні та молекулярно-генетичні особливості перебігу системного червоного вовчак, системних васкулітів, ревматоїдного артриту, псоріатичної хвороби з антифосфоліпідним синдромом

Проведений аналіз результатів дослідження пацієнтів із наступними аутоімуними хворобами: системний червоний вовчак, системні васкуліти, ревматоїдний артрит, псоріатична хвороба.

Як було описано вище АФС був ідентифікований у 57 (15,0%) хворих на системні аутоімуні хвороби (САХ). У 29 (50,9%) хворих на САХ з АФС була ідентифікована активна фаза хронічної герпесвірусної інфекції (у 24,6% – EBV-інфекції, в 12,3% – HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції та їх комбінація – в 14,0% хворих).

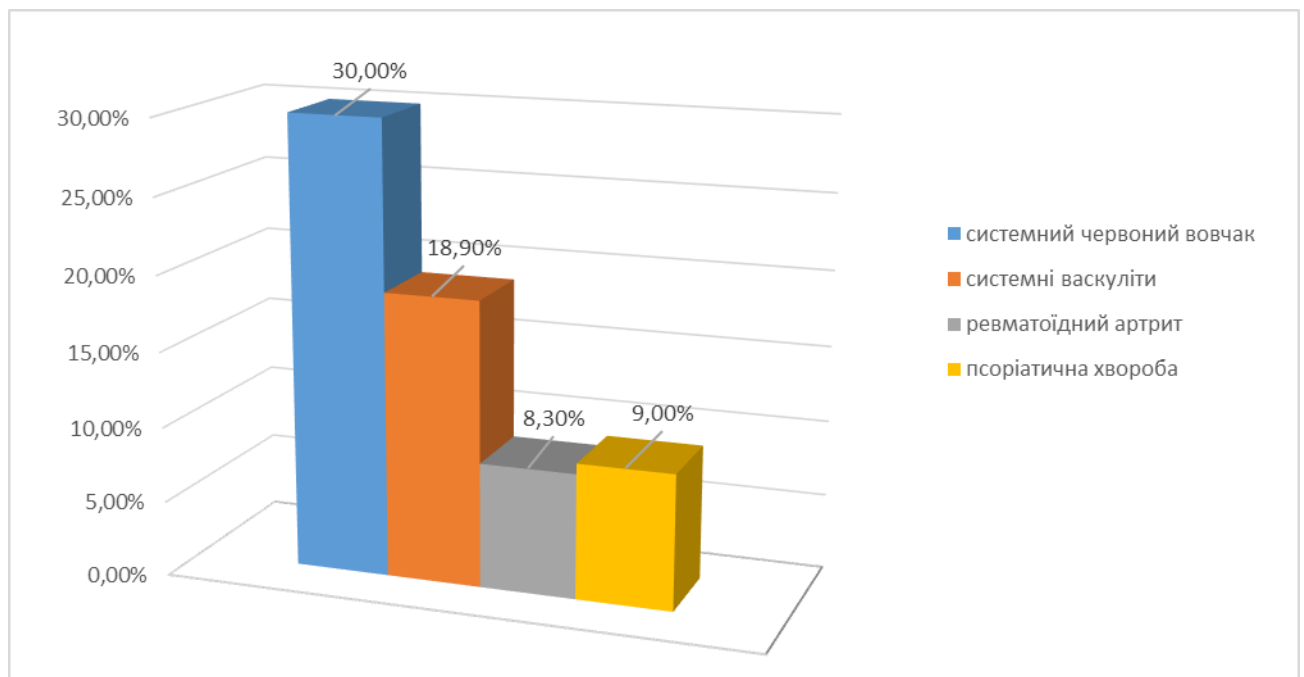


Рисунок 8.5 Розподіл хворих на системний червоний вовчак, системні васкуліти, ревматоїдний артрит і псоріатичну хворобу залежно від наявності антифосфоліпідного синдрому

Як видно з поданих даних рисунку 8.5, найчастіше АФС формувалася у хворих на СЧВ (30,0%), дещо рідше у хворих на СВ (18,9%), а в хворих на РА і ПХ АФС був верифікований відповідно в 8,3% та 9,0% хворих.

Таблиця 8.5

Рівні miR-146a, miR-155 у сироватці крові здорових осіб та хворих на системний червоний вовчак, системні васкуліти, ревматоїдний артрит, псоріатична хвороба з антифосфоліпідним синдромом ($M \pm m$)

Показники (ум. од. U/6)	Здорові (n=20)	Хворі (n =380)			
		СЧВ (n = 70)	СВ (n = 90)	РА (n = 120)	ПХ (n = 100)
		АФС (+) (n =21)	АФС (+) (n =17)	АФС (+) (n = 10)	АФС (+) (n =9)
miR-155	0,04±0,01	0,14 ± 0,02***	0,13 ± 0,015***	0,10 ± 0,02***	0,09 ± 0,01***^°
miR-146a	0,18±0,02	0,08 ± 0,01**	0,09 ± 0,015***	0,12 ± 0,025*	0,11 ± 0,03*

Результати аналізу у досліджуваних групах протестовані відносно оцінки нормальності статистичного розподілу показників (U/6) і представлено в умовних одиницях (ум. од).

Примітка:

1. – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих зі СЧВ та хворими інших груп
3. ° – $p < 0,05$; °° – $p < 0,01$; °°° – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих зі СВ та хворими інших груп
4. ˇ – $p < 0,05$; ˇˇ – $p < 0,01$; ˇˇˇ – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих із РА та хворими інших груп

Як видно з поданих даних таблиці 8.5, у хворих з АФС рівень прозапальної miR-155 був вірогідно вищим ($p < 0,001$) у хворих на СЧВ, СВ, РА, ПХ, а у хворих на ПХ значення miR-155 виявилися вірогідно вищими, ніж у хворих на СЧВ і СВ ($p < 0,05$). Найвищі значення miR-155 порівнюючи зі здоровими особами були виявлені у хворих на СЧВ (у 3,50 раза), хворих на СВ (у 3,25 раза). У хворих на ПХ значення прозапальної miR-155 виявилось у 1,56 раза меншим, ніж у хворих на СЧВ і в 1,44 раза меншим, ніж у хворих на СВ.

Рівень антизапальної miR-146a порівнюючи зі здоровими особами виявився найбільш зниженим у хворих на СЧВ – у 2,25 раза ($0,08 \pm 0,01$ ум. од: U/6) і хворих на СВ – у 2,0 раза ($0,09 \pm 0,015$ ум. од: U/6) ($p < 0,01$). При цьому, у хворих на РА ($0,12 \pm 0,025$ ум. од: U/6) та ПХ ($0,11 \pm 0,03$ ум. од: U/6) порівнюючи з хворими на СЧВ, вказані показники виявилися відповідно більшими в 1,50 й 1,38 раза, а порівнюючи з показниками хворих на СВ – відповідно в 1,33 й 1,22 раза ($p > 0,05$) [312].

Таким чином, у хворих на СВ і СЧВ виявлений вірогідно високий рівень прозапальної miR-155 й низький рівень антизапальної miR-146a порівнюючи з хворими на РА і ПХ та здоровими особами.

Таблиця 8.6

Показники експресії TLR9⁺CD123⁺ в моноцитах, лімфоцитах і гранулоцитах периферійної крові здорових осіб та хворих на системний червоний вовчак, системні васкуліти, ревматоїдний артрит, псоріатичну хворобу з антифосфоліпідним синдромом ($M \pm m$)

Показники (%)		Здорові (n = 20)	Хворі (n = 380)			
			СЧВ АФС (+) (n = 31)	СВ АФС (+) (n = 42)	РА АФС (+) (n = 21)	ПХА ФС (+) (n = 24)
TLR9 ⁺ CD123 ⁺	моноцити	$0,03 \pm 0,01$	$0,13 \pm 0,035^*$	$0,12 \pm 0,04^*$	$0,09 \pm 0,03$	$0,07 \pm 0,03$
	лімфоцити	$0,80 \pm 0,12$	$1,60 \pm 0,20^{**}$	$1,50 \pm 0,25^*$	$1,10 \pm 0,10$	$1,15 \pm 0,20$
	гранулоцити	$0,014 \pm 0,002$	$0,030 \pm 0,007^*$	$0,035 \pm 0,008^{**}$	$0,020 \pm 0,005^{\wedge}$	$0,025 \pm 0,007$

Примітка:

1. – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. [^] – $p < 0,05$; ^{^^} – $p < 0,01$; ^{^^^} – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих зі СЧВ та хворими інших груп
3. [°] – $p < 0,05$; ^{°°} – $p < 0,01$; ^{°°°} – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих зі СВ та хворими інших груп
4. [˘] – $p < 0,05$; ^{˘˘} – $p < 0,01$; ^{˘˘˘} – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих із РА та хворими інших груп

Проведений аналіз експресії TLR9 в імунокомпетентних клітинах у хворих на САХ з системним червоним вовчаком, системними васкулітами, ревматоїдним артритом, ПХ на тлі антифосфоліпідного синдрому (табл. 8.6).

Як видно з поданих даних таблиці 8.6, щільність експресії TLR9 в моноцитах виявилася найбільшою в хворих на СЧВ ($0,13 \pm 0,035\%$) і СВ ($0,12 \pm 0,04\%$), що було відповідно в 4,33 і в 4,0 раза більшим, порівнюючи зі здоровими особами ($0,03 \pm 0,01\%$, $p < 0,05$). У хворих на РА ($0,09 \pm 0,03\%$) і ПХ ($0,10 \pm 0,03\%$) з АФС рівень експресії TLR9 в моноцитах був відповідно у 3,0 та 3,33 раза більшим, ніж у здорових осіб, однак без вірогідної різниці ($p > 0,05$). Аналогічно експресія TLR9 в гранулоцитах виявилася також вищою у хворих на СЧВ ($0,030 \pm 0,007\%$, $p < 0,05$) і СВ ($0,035 \pm 0,008\%$, $p < 0,01$), порівнюючи зі здоровими особами ($0,014 \pm 0,002\%$). У хворих на РА і ПХ рівень експресії TLR9 вірогідно не відрізнявся від показника здорових осіб, а в пацієнтів з РА виявився меншим, ніж у здорових осіб ($0,014 \pm 0,002\%$, $p < 0,05$) та удвічі меншим ($0,015 \pm 0,005$, $p < 0,05$), ніж у хворих на СЧВ. Експресія TLR9 в лімфоцитах також виявилася вищою порівнюючи зі здоровими в 2,14 раза у хворих на СЧВ, в 2,50 раза – у хворих на СВ, в 1,42 – у хворих на РА і 1,79 раза більшою, ніж у хворих на ПХ.

Таким чином, у хворих на САХ з АФС експресія TLR9 була найвищою в моноцитах і менш вираженою в лімфоцитах і гранулоцитах, причому більш активно експресія цього рецептору була представлена у хворих на СЧВ та СВ.

Як видно з поданих даних таблиці 8.7, поглинальна здатність як моноцитів, так і нейтрофілів була дещо зниженою порівнюючи зі здоровими особами з більшою тенденцією до зменшення у хворих на СЧВ і СВ ($p > 0,05$). Спонтанна оксидна здатність нейтрофілів у досліджуваних групах хворих була знижена, особливо в пацієнтів зі СЧВ і СВ, у яких вказаний показник виявився меншим, порівнюючи зі здоровими особами ($p > 0,05$). Спонтанна оксидна здатність нейтрофілів у всіх хворих була більшою ($p < 0,05$), особливо у хворих на СЧВ ($13,05 \pm 1,65\%$) та СВ ($12,98 \pm 1,54\%$) відповідно в 1,89 і 1,82 раза, порівнюючи зі здоровими особами ($7,14 \pm 2,21\%$). Стимульована оксидна здатність нейтрофілів була дещо меншою у всіх хворих, особливо у хворих на СЧВ і СВ ($p > 0,05$). Спонтанна оксидна здатність моноцитів була особливо зниженою також у хворих на СЧВ ($4,07 \pm 1,05\%$) та у хворих на СВ

($3,87 \pm 1,44\%$), порівнюючи з хворими на РА і ПХ та здоровими особами ($4,92 \pm 1,54\%$, $p > 0,05$). Стимульована оксидна здатність моноцитів виявилася в 1,43 рази ($48,2 \pm 5,12\%$), а у хворих на СВ в 1,39 рази ($49,3 \pm 6,05\%$) порівнюючи зі здоровими особами ($68,7 \pm 5,32\%$; $p < 0,05$), однак вірогідно не відрізнялась від показників хворих на РА і ПХ.

Таблиця 8.7

Показники фагоцитарної та оксидантної активності нейтрофілів і моноцитів периферичної крові здорових осіб та хворих на системний червоний вовчак, системні васкуліти, ревматоїдний артрит, псоріатичну хворобу з антифосфоліпідним синдромом ($M \pm m$)

Показники %	Здорові (n=20)	Хворі (n = 380)			
		СЧВ (n=70)	СВ (n=90)	РА (n=120)	ПХ (n=100)
		АФС (+) (n=31)	АФС (+) (n=42)	АФС (+) (n=21)	АФС (+) (n=24)
ФПН сп.	$5,70 \pm 0,48$	$4,73 \pm 0,33$	$4,44 \pm 0,54$	$5,08 \pm 0,88$	$4,98 \pm 0,67$
ФПН ст. (E. coli)	$90,0 \pm 8,34$	$80,4 \pm 5,87$	$79,9 \pm 5,32$	$82,3 \pm 5,43$	$81,9 \pm 5,66$
ФПМ сп.	$8,80 \pm 1,86$	$7,08 \pm 1,23$	$6,92 \pm 1,23$	$8,09 \pm 1,78$	$7,55 \pm 1,76$
ФПМ ст. (E. coli)	$81,0 \pm 8,12$	$72,4 \pm 4,32$	$70,7 \pm 4,65$	$77,9 \pm 5,22$	$73,3 \pm 4,43$
ОВН сп.	$7,14 \pm 2,21$	$13,05 \pm 1,65^*$	$12,98 \pm 1,54^*$	$10,97 \pm 1,55$	$11,45 \pm 1,79$
ОВН ст. (E. coli)	$91,5 \pm 5,51$	$79,3 \pm 7,06$	$81,7 \pm 6,98$	$84,8 \pm 4,55$	$83,9 \pm 6,09$
ОВМ сп.	$4,92 \pm 1,54$	$4,07 \pm 1,05$	$3,87 \pm 1,44$	$4,12 \pm 1,23$	$4,24 \pm 1,12$
ОВМ ст. (E. coli)	$68,7 \pm 5,32$	$48,2 \pm 5,12^*$	$49,3 \pm 6,05^*$	$56,8 \pm 6,98$	$54,1 \pm 7,44$

Примітка:

1. – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих зі СЧВ та хворими інших груп
3. ° – $p < 0,05$; °° – $p < 0,01$; °°° – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих зі СВ та хворими інших груп
4. ~ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих із РА та хворими інших груп

Таким чином, порівнюючи зі здоровими особами у хворих на СЧВ, СВ, РА і ПХ з антифосфоліпідним синдромом, спостерігалася тенденція до зниження спонтанної і стимульованої захоплюючої здатності нейтрофілів і моноцитів – вірогідне підвищення спонтанної оксидної здатності нейтрофілів на тлі вірогідного зниження стимульованої оксидної здатності моноцитів із більш вираженими змінами вказаних показників у хворих зі СЧВ і СВ.

Проведено дослідження популяційного та субпопуляційного складу лімфоцитів у хворих на САХ з антифосфоліпідним синдромом (табл. 8.8).

Як видно з поданих даних таблиці 8.8, у хворих на РА і ПХ спостерігалася тенденція до збільшення кількості Т-лімфоцитів та їх основних субпопуляцій, В-лімфоцитів, НК-клітин, активованих лімфоцитів ($CD25^{+}$ - і $CD\ HLADR^{+}$ -лімфоцитів) та зниження кількості $CD4^{+}/25^{+}$ -лімфоцитів, значення яких вірогідно не відрізнялося від показника здорових осіб ($p > 0,05$). Число $CD3^{+}/8^{+}$ -лімфоцитів, порівнюючи зі здоровими особами було збільшено в 1,38 раза, у хворих на СВ – в 1,40 раза ($p < 0,05$), $CD19^{+}$ -лімфоцитів – збільшено в 1,66 раза і в 1,68 раза. Кількість $CD25^{+}$ -лімфоцитів було більшим, ніж у здорових осіб у хворих на СЧВ – у 2,09 раза, у хворих на СВ – у 2,06 раза, а число $CD\ HLADR^{+}$ -лімфоцитів відповідно в 1,62 і 1,66 раза ($p < 0,05$) [61].

Таким чином, у хворих на САХ з антифосфоліпідним синдромом більш значущі зміни популяційного та субпопуляційного складу лімфоцитів виявлені у хворих на СЧВ та СВ, а саме, підвищення відносної кількості: $CD3^{+}/8^{+}$ -, $CD19^{+}$ -, $CD25^{+}$ - та $CD3^{+}HLADR^{+}$ -лімфоцитів ($p < 0,05$). У хворих на РА та ПХ ми спостерігали аналогічні зміни, однак із менш вираженою тенденцією щодо змін, порівнюючи зі здоровими та хворими на СВ та СЧВ. У всіх хворих число $CD16^{+}/56^{+}$ -лімфоцитів мало чітку тенденцію до збільшення, а число регуляторних $CD4^{+}/25^{+}$ -клітин – до зменшення ($p > 0,05$).

Таблиця 8.8

**Показники популяційного та субпопуляційного складу лімфоцитів у
здорових осіб та хворих на системний червоний вовчак, системні
васкуліти, ревматоїдний артрит, псоріатичну хворобу з
антифосфоліпідним синдромом ($M \pm m$)**

Показники	Здорові (n=20)	Хворі на САХ із АФС (n =57)			
		СЧВ АФС (+) (n=21)	СВ АФС (+) (n=17)	РА АФС (+) (n=10)	ПХ АФС (+) (n=9)
CD3 ⁺ - лімфоцити	68,3±5,10	54,0±5,82	53,1±6,89	59,1±3,89	58,5±4,56
CD3 ⁺ /4 ⁺ - лімфоцити	36,3±3,26	33,4±3,01	32,2±3,44	33,1±2,99	34,8±3,34
CD3 ⁺ /8 ⁺ - лімфоцити	20,6±2,91	29,8±2,32*	28,9±2,88*	25,1±2,45	26,3±3,78
CD19 ⁺ - лімфоцити	11,7±2,67	19,4±3,42*	19,7±2,08*	15,9±2,87	16,2±3,01
CD16 ⁺ /56 ⁺ - лімфоцити	9,77±1,49	13,2±2,88	12,8±2,33	12,1±2,45	11,9±3,09
CD25 ⁺ - лімфоцити	9,15±2,09	19,1±2,78*	18,8±3,34*	16,2±4,64	17,4±5,64
CD HLADR ⁺ - лімфоцити	15,1 ±1,17	24,5±3,65*	25,1±3,44*	22,9±4,08	23,5±5,44
CD4 ⁺ /25 ⁺ - лімфоцити	8,29 ± 1,09	5,01±1,23*	5,16±1,11*	6,18±1,76	7,09±1,32

Примітка:

1. – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих зі СЧВ та хворими інших груп
3. ° – $p < 0,05$; °° – $p < 0,01$; °°° – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих зі СВ та хворими інших груп
4. ˇ – $p < 0,05$; ˇˇ – $p < 0,01$; ˇˇ – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих із РА та хворими інших груп

У хворих на системний червоний вовчак, системні васкуліти, ревматоїдний артрит та псоріатичну хворобу проведені дослідження гуморальної ланки імунної системи (табл. 8.9).

Результати аналізу імуноглобулінів у досліджуваних групах протестовані відносно оцінки нормальності статистичного розподілу показників (R) і представлені в умовних одиницях (ум. од.).

Таблиця 8.9

Рівні імуноглобулінів класів IgM, IgG, IgA та IgE, циркулюючих імунних комплексів, С3-компоненту комплементу, кріоглобулінів, інтерферону альфа у здорових осіб та хворих на системний червоний вовчак, системні васкуліти, ревматоїдний артрит, псоріатичну хворобу з антифосфоліпідним синдромом ($M \pm m$)

Показники		Одиниця виміру	Здорові (n=20)	Хворі на САХ АФС (n = 57)			
				СЧВ (n=21)	СВ (n=17)	РА (n=10)	ПХ (n=9)
Ig	М	г/л.	1,12±0,31	1,53±0,33	1,61±0,32	1,32±0,43	1,44±0,56
	G	г/л	11,7±2,24	17,6±2,45	18,6±2,98	15,2±2,23	16,1±2,33
	A	г/л	2,02±0,38	2,39±0,43	2,77±0,53	2,12±0,23	2,34±0,56
	E	МО/мл	48,3±9,18	61,9±4,33	65,8±4,34	56,4±3,87	58,4±5,02
С3-компон. комплем.		г/л	3,42±0,68	2,28±0,32	2,23±0,54	2,53±0,76	2,39±0,65
ЦІК		г/л	3,52±0,48	7,35±1,12*	7,78±1,09*	4,78±1,95	5,41±1,64
ІФН-α	кров	пг/мл	2,00±0,31	3,63±0,22*	3,81±0,34*	2,91±0,98	2,86±0,33
	слина	пг/мл	8,32±1,28	16,78 ± 2,09*	19,98 ± 2,54*	12,78±1,56	13,08 ± 1,89

Примітка:

1. – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих зі СЧВ та хворими інших груп
3. ° – $p < 0,05$; °° – $p < 0,01$; °°° – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих зі СВ та хворими інших груп
4. ~ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ~~~ – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих із РА та хворими інших груп

Як видно з поданих даних таблиці 8.9, концентрація імуноглобулінів усіх класів у пацієнтів усіх досліджуваних груп виявилася дещо підвищеною порівнюючи зі здоровими особами, однак без вірогідної різниці. Більш виражене збільшення рівнів імуноглобулінів було зафіксовано в пацієнтів зі СВ та СЧВ. Так, вміст IgM у хворих на СЧВ і СВ був у 1,36 раза більшим, ніж у здорових осіб, а у хворих на РА виявився в 1,21 раза меншим, ніж у хворих на СВ ($p>0,05$). Аналогічно, рівень IgG у сироватці крові хворих на СЧВ ($17,6\pm 2,45$ г/л) був у 1,49 раза, а у хворих на СВ ($18,6\pm 2,98$ г/л) – в 1,57 раза більшим, ніж у здорових осіб ($11,7\pm 2,24$ г/л, $p>0,05$), а у хворих на РА – в 1,20 раза меншим, ніж у хворих на СВ. Відповідно концентрація IgA й IgE була найвищою у хворих на СВ і СЧВ, найменшою – у хворих на РА і ПХ ($p>0,05$).

Рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) виявився вірогідно ($p<0,05$) вищим у сироватці крові хворих на СЧВ ($5,95\pm 1,12$ г/л) та СВ ($5,88\pm 1,09$ г/л) порівнюючи зі здоровими особами ($3,52\pm 0,48$ г/л), а у хворих на РА ($4,78\pm 1,75$ г/л) та ПХ ($4,91\pm 1,34$ г/л) мав лише тенденцію до збільшення ($p>0,05$). Відповідно до збільшення рівня ЦІК, було виявлено зниження вмісту С3-компонент комплементу, що було більш вираженим, однак без вірогідної різниці ($p>0,05$) у пацієнтів на СЧВ ($2,08\pm 0,32$ г/л) та СВ ($2,03\pm 0,54$ г/л) порівнюючи зі здоровими особами ($3,42\pm 0,68$ г/л) та хворими на РА ($3,03\pm 0,76$ г/л) та ПХ ($2,89\pm 0,65$ г/л). Так, у хворих на СЧВ та СВ вміст С3-компонент комплементу був у 1,62 раза меншим, ніж у здорових осіб та в 1,49 раза меншим, ніж у пацієнтів із РА та ПХ ($p>0,05$). У зв'язку з тим, що значна частка хворих на САХ знаходилася в активній фазі хронічної герпесвірусної інфекції, виявлено збільшення рівня ІФН- α у слині та сироватці крові обстежених пацієнтів. Концентрація ІФН- α була дещо більшою в пацієнтів зі СЧВ та СВ порівнюючи з хворими на РА та псоріатичну хворобу та вірогідно не відрізнялася від показників здорових осіб ($p>0,05$).

Таким чином, у хворих усіх дослідних груп визначено збільшення всіх класів імуноглобулінів ($p > 0,05$). Найбільш значущі зміни рівнів IgM, IgG, IgA, IgE були зафіксовані у хворих на СЧВ і СВ порівнюючи із даними здорових осіб та хворими на РА і ПХ. У всіх хворих на САХ з антифосфоліпідним синдромом встановлено тенденцію до зниження концентрації С3-компонента комплементу на тлі підвищеного рівня ЦІК із вірогідною різницею у хворих на СЧВ та СВ порівнюючи зі здоровими особами. Концентрації ІФН- α у слині і крові у всіх хворих на САХ з антифосфоліпідним синдромом мали тенденцію до підвищення, що було пов'язано з наявною герпесвірусною інфекцією.

Висновки до розділу 8

Антифосфоліпідний синдром був ідентифікований у 15,0% хворих на системні хвороби сполучної тканини (САХ) частіше серед жінок (70,2%). Найчастіше АФС формувався у хворих на СЧВ (30,0%), дещо рідше у хворих на СВ (18,9%), а у хворих на РА і ПХ АФС був верифікований відповідно в 8,3% та 9,0% хворих. Активна фаза Епштейна-Барр вірусної інфекції була ідентифікована в 48,3% хворих, активна фаза HSV $_{1/2}$ -інфекції – у 24,1% та їх комбінація – у 27,6% хворих. У хворих на САХ з АФС порівнюючи з хворими на САХ без АФС спостерігалось підвищення в 1,45 раза спонтанної оксидної здатності нейтрофілів ($p < 0,05$) та зниження у 1,20 раза стимульованої оксидної здатності моноцитів ($p < 0,05$); збільшення Т-цитотоксичних лімфоцитів – в 1,29 раза, В-лімфоцитів – в 1,51 раза, CD25 $^{+}$ -лімфоцитів із рецептором до ІЛ2 – в 1,48 раза, CD HLA DR $^{+}$ -лімфоцитів – в 1,37 раза ($p < 0,05$) на тлі тенденція до збільшення NK-клітин та зниження числа регуляторних CD4 $^{+}$ /25 $^{+}$ -клітин ($p > 0,05$); вірогідно більша концентрація ЦІК (в 1,34 раза), кріоглобулінів (у 1,76 раза), кріофібриногену (у 3,80 раза), ІФН- α у крові і слині відповідно в 1,29 і 1,59 раза на тлі зменшення вмісту С3-компонента комплементу (у 1,38 раза; $p < 0,05$). У хворих на СВ і СЧВ порівнюючи з хворими на РА і ПХ виявлений вірогідно високий рівень

прозапальної miR-155 й низький рівень антизапальної miR-146a; висока експресія TLR9 в моноцитах; більш значущі зміни фагоцитарної активності, показників клітинної та гуморальної ланок імунної системи.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях автора: [36, 45, 59, 60, 61, 312].

РОЗДІЛ 9

ІМУННІ ТА ІМУНОЗАЛЕЖНІ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ПЕРЕБІГУ СИСТЕМНИХ ХВОРОБ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ ІЗ РЕАГІНОВИМ ГІПЕРІgE СИНДРОМОМ

9.1. Імунні та імунозалежні молекулярно-генетичні механізми перебігу системних аутоімунних хвороб із реакіновим гіперІgЕ синдромом

Синдром гіперімуноглобулінемії Е (гіперІgЕ синдром) – симптомокомплекс, для якого характерно підвищення в сироватці крові рівня загального ІgЕ без чи з дерматологічними, респіраторними проявами або клінічними симптомами алергопатології. Тому, вивчення молекулярно-генетичних особливостей перебігу системних аутоімунних хвороб із гіперІgЕ синдромом є актуальним[31].

Хворі на системні аутоімунні хвороби (СAX) були поділені на дві групи залежно від концентрації загального сироваткового ІgЕ. До групи хворих на СAX із нормальним значенням загального сироваткового ІgЕ було віднесено 289 (76,1%) хворих. До групи хворих із гіперІgЕ (+) синдромом були віднесені 91 (23,9%) хворих, серед яких було 35 (38,5%) чоловіків та 56 (61,5%) жінок віком від 19 до 51 року (середній вік пацієнтів – $30,1 \pm 5,6$ років).

До основних клінічних проявів гіперІgЕ реакінового синдрому відносилися: симптоми риносинуситу (чихання, ринорея, закладеність носа, свербіж шкіри носа тощо), сухий кашель з ознаками бронхоспазму, симптоми алергічного кон'юнктивіту (свербіж, сльозотеча, гіперемія та набряк кон'юнктиви тощо), алергічного дерматиту (почервоніння шкіри з свербіжем, шкірні висипання макуло-папульозні чи уртикарні тощо).

У хворих із гіперIgE синдромом концентрація загального сироваткового IgE коливалася в межах 101–200 МО/мл із середнім значенням IgE – $172,9 \pm 32,1$ МО/мл. У 41 (45,1%) хворих на САХ із гіперIgE (+) синдромом виявлена еозинофілія легкого ступеню, у яких число еозинофілів у крові коливалось у межах 0,6–1,5 г/л. Серед 91 хворих на САХ із гіперIgE синдромом у 29 (31,9%) пацієнтів була ідентифікована: ДНК EBV – 21 (72,4 %) хворого; ДНК HSV $^{1/2}$ – у трьох (10,3 %) хворих; ДНК EBV + ДНК HSV $^{1/2}$ – у п'яти (17,3 %) хворих. Решта 62 (68,1%) пацієнтів знаходилися в латентній фазі хронічної EBV- і/або HSV $^{1/2}$ -інфекції, у яких ДНК герпесвірусів не виявлялася, однак визначався підвищений вміст специфічних імуноглобулінів класів IgG й IgM [44].

Отже, у 91 (23,9%) хворих на системні аутоімунні хвороби був діагностований гіперIgE синдром, при цьому в більшості з них, а саме в 26 (89,6%) пацієнтів була ідентифікована активна фаза хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції або її комбінація з активною фазою хронічної HSV $^{1/2}$ -інфекції. У 41 (45,1%) хворих на САХ із гіперIgE (+) виявлений еозинофільний синдром.

Таблиця 9.1

Рівні miR-146a, miR-155 у сироватці крові здорових осіб та хворих на системні хвороби сполучної тканини з гіперIgE синдромом ($M \pm m$)

Показники	Одиниця виміру	Здорові (n = 20)	Хворі (n = 380)	
			гіперIgE (–) (n = 289)	гіперIgE (+) (n = 91)
miR-155	ум. од: U/6	$0,04 \pm 0,01$	$0,06 \pm 0,01$	$0,12 \pm 0,02^{***\wedge\wedge}$
miR-146a	ум. од: U/6	$0,18 \pm 0,02$	$0,10 \pm 0,02^{***}$	$0,14 \pm 0,01$

Результати аналізу в досліджуваних групах протестовані відносно оцінки нормальності статистичного розподілу показників (U/6) і представлено в умовних одиницях (ум. од).

Примітка:

1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – достовірна різниця порівнюючи з контролем
2. ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,001$ – достовірна різниця між групами хворих

Як видно з поданих даних таблиці 9.1, рівень прозапальної miR-155 у хворих на САХ із гіперIgE синдромом був більшим утричі порівнюючи зі здоровими особами ($p < 0,001$) і більшим в 2 рази ($p < 0,01$) порівнюючи з хворими на САХ із нормальною концентрацією загального сироваткового IgE. Рівень антизапальної miR-146a у хворих на САХ із гіперIgE синдромом був більшим у 1,80 рази порівнюючи зі здоровими ($p < 0,001$) і більшим у 1,40 рази ($p > 0,05$) порівнюючи з хворими на САХ із нормальною концентрацією сироваткового IgE [33, 42].

Таблиця 9.2

Показники фагоцитарної та оксидної активності нейтрофілів і моноцитів периферійної крові здорових осіб та хворих на системні хвороби сполучної тканини з гіперIgE синдромом ($M \pm m$)

Показники	Одиниця виміру	Здорові (n = 20)	Хворі (n = 380)	
			гіперIgE (–) (n = 289)	гіперIgE (+) (n = 91)
ФПН сп.	%	$5,70 \pm 0,48$	$5,17 \pm 1,09$	$4,24 \pm 1,13$
ФПН ст. (E. coli)	%	$90,0 \pm 8,34$	$84,1 \pm 6,12$	$75,5 \pm 5,65$
ФПМ сп.	%	$8,80 \pm 1,86$	$7,03 \pm 1,26$	$5,80 \pm 1,34$
ФПМ ст. (E. coli)	%	$81,0 \pm 8,12$	$75,1 \pm 5,37$	$63,1 \pm 4,66$
ОВН сп.	%	$7,14 \pm 2,21$	$7,89 \pm 1,34$	$9,09 \pm 2,45$
ОВН ст. (E. coli)	%	$91,5 \pm 5,51$	$93,6 \pm 5,35$	$99,1 \pm 4,54$
ОВМ сп.	%	$4,92 \pm 1,54$	$4,99 \pm 1,86$	$5,22 \pm 1,19$
ОВМ ст. (E. coli)	%	$68,7 \pm 5,32$	$69,1 \pm 5,33$	$68,4 \pm 4,03$

Примітка:

1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – достовірна різниця порівнюючи з контролем
2. ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,001$ – достовірна різниця між групами хворих

Як видно з поданих даних таблиці 9.2, поглинаюча здатність моноцитів і нейтрофілів у хворих на САХ двох досліджуваних груп була зниженою. У хворих на САХ із гіперIgE синдромом спонтанна фагоцитарна активність як моноцитів ($5,80 \pm 1,34\%$), так і нейтрофілів ($4,24 \pm 1,13\%$)

виявилася в 1,2 раза меншою, ніж у хворих на САХ із нормальним значенням IgE (відповідно: $5,17 \pm 1,09\%$ та $7,03 \pm 1,26\%$, $p > 0,05$). Стимульована поглинальна здатність цих клітин мала також тенденцію до зменшення в пацієнтів із гіперIgE синдромом порівнюючи з хворими з нормальним рівнем IgE. Спонтанна і стимульована оксидна здатність моноцитів і нейтрофілів у пацієнтів із гіперIgE синдромом була дещо вищою, ніж у хворих із нормальною концентрацією IgE та вірогідно не відрізнялася від відповідних значень здорових осіб ($p > 0,05$).

Таким чином, у хворих на системні аутоімунні хвороби з гіперIgE синдромом встановлено тенденцію до зниження спонтанної і стимульованої поглинальної здатності нейтрофілів та моноцитів на тлі тенденції до посилення спонтанної та стимульованої оксидної здатності цих клітин.

Таблиця 9.3

Показники популяційного та субпопуляційного складу лімфоцитів у здорових осіб та хворих на системні захворювання сполучної тканини з гіперIgE синдромом ($M \pm m$)

Показники (%)	Здорові (n = 20)	Хворі (n = 380)	
		ГіперIgE (–) (n = 289)	ГіперIgE (+) (n = 91)
CD3 ⁺ -лімфоцити	$68,3 \pm 5,10$	$62,6 \pm 4,56$	$63,0 \pm 4,07$
CD3 ⁺ /4 ⁺ -лімфоцити	$36,3 \pm 3,26$	$36,6 \pm 2,43$	$34,2 \pm 3,05$
CD3 ⁺ /8 ⁺ -лімфоцити	$20,6 \pm 2,91$	$24,7 \pm 3,54$	$25,8 \pm 2,87$
CD19 ⁺ -лімфоцити	$11,7 \pm 2,67$	$14,2 \pm 1,65$	$20,5 \pm 2,54^{*^{\wedge}}$
CD16 ⁺ /56 ⁺ -лімфоцити	$9,77 \pm 1,49$	$9,91 \pm 2,89$	$12,8 \pm 1,39$
CD25 ⁺ -лімфоцити	$9,15 \pm 2,09$	$11,9 \pm 1,29$	$16,3 \pm 1,76^{**^{\wedge}}$
CD3 ⁺ HLADR ⁺ -лімфоцити	$15,1 \pm 1,17$	$17,9 \pm 1,66$	$22,2 \pm 1,12^{**^{\wedge}}$
CD4 ⁺ /25 ⁺ -лімфоцити	$8,29 \pm 1,09$	$7,41 \pm 2,12$	$6,21 \pm 1,23$

Примітка:

1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – достовірна різниця порівнюючи з контролем
2. ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,001$ – достовірна різниця між групами хворих

Як видно з поданих даних таблиці 9.3, у хворих на САХ із гіперІgЕ синдромом виявлено, що число Т-лімфоцитів, Т-хелперів та Т-цитотоксичних лімфоцитів вірогідно не відрізнялося від показників здорових осіб та хворих із нормальним вмістом ІgЕ ($p>0,05$). Кількість CD19⁺-лімфоцитів у хворих на САХ із гіперІgЕ (+) було в 1,44 раза ($20,49\pm2,54\%$) більшою, ніж у хворих із нормальним вмістом ІgЕ ($14,2\pm1,65\%$; $p<0,05$). У хворих на САХ із гіперІgЕ синдромом число CD16⁺/56⁺-лімфоцитів було в 1,29 раза більшим, а число CD4⁺/25⁺-лімфоцитів – в 1,19 раза меншим порівно з хворими з нормальним вмістом ІgЕ ($p>0,05$). Кількість CD3⁺HLA DR⁺-лімфоцитів у хворих із гіперІgЕ (+) синдромом виявилась у 1,24 раза більшою ($22,2\pm1,12\%$), ніж у хворих із нормальним вмістом загального сироваткового ІgЕ ($17,9\pm1,66\%$; $p<0,05$). Кількість лімфоцитів із рецептором до ІЛ2 у хворих на САХ із гіперІgЕ синдромом виявилась у 1,37 раза більшою ($16,3\pm1,76\%$; $p<0,05$) порівнюючи з хворими на САХ із нормальним вмістом ІgЕ.).

Таким чином, у хворих на САХ із гіперІgЕ синдромом порівнюючи із хворими на САХ із нормальним вмістом ІgЕ спостерігалось тенденція до збільшення відносного числа CD16⁺/56⁺-лімфоцитів на тлі вірогідного збільшення в 1,44 раза кількості CD19⁺-лімфоцитів, в 1,24 раза CD3⁺HLA DR⁺-лімфоцитів та в 1,37 раза кількості CD25⁺-лімфоцитів ($p<0,05$).

Як видно з поданих даних таблиці 9.4, у хворих на САХ із гіперІgЕ синдромом концентрація імуноглобулінів класів ІgM, ІgG, ІgA мала тенденцію до збільшення ($p>0,05$), а рівень ІgЕ був вірогідно вищим у 2,40 раза ($172,9\pm32,1$ МО/мл), ніж у хворих на САХ із нормальним вмістом сироваткового ІgЕ ($71,9\pm6,08$ МО/мл; $p<0,01$). У хворих на САХ із гіперІ-gЕ синдромом рівень С3-компонента комплементу ($2,21\pm0,63$ г/л) був в 1,39 раза нижчим ($3,08 \pm 0,32$ г/л), а концентрація ЦІК ($6,204\pm1,82$ г/л) – в 1,15 раза більшою, ніж у хворих із нормальним вмістом сироваткового ІgЕ ($p>0,05$). Концентрація ІФН- α у крові та більшою мірою в слині хворих з гіперІgЕ синдромом була вищою відповідно в 1,26 і 1,25 раза порівнюючи з хворими з нормальним вмістом сироваткового ІgЕ та здоровими особами ($p>0,05$). У

пацієнтів із САХ із гіперIgE синдромом виявлено збільшення рівня IL2 та зниження в 1,59 раза IL10 ($p>0,05$), а також вірогідне ($p<0,05$) збільшення концентрації IL4 (у 1,46 раза) й IL5 (у 1,49 раза) порівнюючи з хворими на САХ із нормальним вмістом сироваткового IgE [43].

Таблиця 9.4

Рівні імуноглобулінів класів М, -G, -А та -Е, циркулюючих імунних комплексів, компоненту комплементу С3, інтерферону альфа у здорових осіб та хворих на системні аутоімунні хвороби з гіперIgE синдромом ($M \pm m$)

Показники		Одиниці виміру	Здорові (n = 20)	Хворі (n = 380)	
				ГіперIgE (-) (n = 289)	ГіперIgE (+) (n = 91)
Ig	М	г/л	$1,12 \pm 0,31$	$1,18 \pm 0,34$	$1,45 \pm 0,21$
	G	г/л	$11,7 \pm 2,24$	$12,7 \pm 2,13$	$15,2 \pm 2,32$
	A	г/л	$2,02 \pm 0,38$	$2,18 \pm 0,32$	$2,61 \pm 0,29$
	E	МО/мл	$48,3 \pm 9,18$	$71,9 \pm 6,08^*$	$172,9 \pm 32,1^{**\wedge}$
С3-компонент комплементу		г/л	$3,42 \pm 0,68$	$3,08 \pm 0,32$	$2,21 \pm 0,63$
ЦІК		г/л	$3,52 \pm 0,48$	$5,43 \pm 1,02$	$6,24 \pm 1,82$
ІФН- α	Кров	пг/мл	$8,32 \pm 1,28$	$9,98 \pm 2,01$	$12,5 \pm 2,89$
	Слина	пг/мл	$8,32 \pm 1,28$	$9,98 \pm 2,01$	$12,5 \pm 2,89$
IL2	кров	пг/мл	$4,12 \pm 0,22$	$5,54 \pm 1,56$	$6,48 \pm 2,14$
IL4		пг/мл	$4,02 \pm 0,41$	$4,96 \pm 0,53$	$7,23 \pm 1,02^{**\wedge}$
IL5		пг/мл	$4,53 \pm 0,77$	$5,01 \pm 0,46$	$7,44 \pm 1,05^{*\wedge}$
IL10		пг/мл	$6,92 \pm 0,98$	$6,92 \pm 0,98$	$4,34 \pm 0,26^{\wedge}$

Результати аналізу імуноглобулінів у досліджуваних групах протестовані відносно оцінки нормальності статистичного розподілу показників (R) і представлені в умовних одиницях (ум. од.).

Примітка:

- 1.* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
- 2.^ – $p<0,05$; ^^ – $p<0,01$; ^^ – $p<0,001$ – вірогідна різниця між групами хворих

Таким чином, у хворих на системні аутоімунні хвороби з гіперIgE синдромом порівнюючи з хворими на САХ із нормальним вмістом IgE,

спостерігалось збільшення концентрації IgE (у 2,40 раза), концентрації IL4 (у 1,46 раза) й IL5 (у 1,49 раза) порівнюючи з хворими на САХ із нормальним вмістом сироваткового IgE ($p < 0,05$).

9.2. Імунні та імунозалежні молекулярно-генетичні механізми перебігу системного червоного вовчака, системних васкулітів, ревматоїдного артриту, псоріатичної хвороби з реакіновим гіперIgE синдромом

Проведений аналіз результатів досліджень групи пацієнтів із наступними аутоімунними хворобами: системний червоний вовчак, системні васкуліти, ревматоїдний артрит, псоріатична хвороба.

Таблиця 9.5

Розподіл хворих на СЧВ, СВ, РА і ПХ залежно від концентрації IgE

Показники	Хворі (n = 380)			
	СЧВ (n = 70)	СВ (n = 90)	РА (n = 120)	ПХ (n = 100)
гіперIgE (+) n = 91 (23,9%)	42,8% (n = 30)	46,7% (n = 36)	12,0% (n = 14)	11,0% (n = 11)

Як видно з поданих даних таблиці 9.5 гіперIgE синдром виявлений у 91 (29,9%) хворих на САХ із середнім значенням загального сироваткового IgE – $172,9 \pm 32,1$ МО/мл.

Частіше гіперIgE синдром формувався у хворих на системні васкуліти (46,7%), системний червоний вовчак (42,8%), меншою мірою – у хворих на ревматоїдний артрит (12,0%) і псоріатичну хворобу (11,0%) (рис. 9.1).

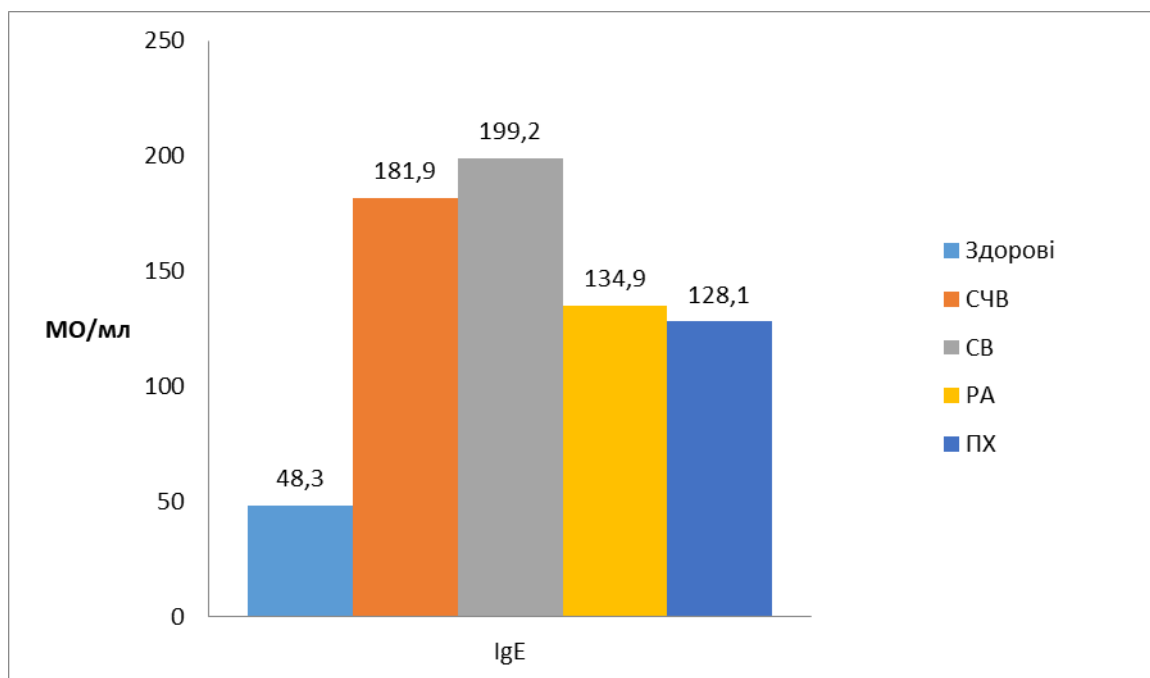


Рис. 9.1 Концентрація загального сироваткового IgE у хворих на САХ при різних нозологічних формах з гіперIgE синдромом

Таким чином, найвищий вірогідно значущий рівень IgE ($p < 0,01$) виявлений у хворих на СВ ($199,2 \pm 41,5$ МО/мл $p < 0,001$) та хворих на СЧВ ($181,9 \pm 28,6$ МО/мл $p < 0,01$). Вірогідно висока концентрація сироваткового IgE порівнюючи зі здоровими особами ($48,3 \pm 9,18$ МО/мл) була зафіксована також у хворих на РА ($134,9 \pm 21,2$ МО/мл), та ПХ ($134,9 \pm 21,2$ МО/мл, $p > 0,01$).

Таблиця 9.6

Рівні miR-146a, miR-155 у сироватці крові здорових осіб та хворих на системний червоний вовчак, системні васкуліти, ревматоїдний артрит і псоріатичну хворобу з гіперIgE синдромом ($M \pm m$)

Показники (ум. од: U/6)	Здорові (n = 20)	Хворі на САХ із гіперIgE (+) з (n = 91)			
		СЧВ (n = 30)	СВ (n = 36)	РА (n = 14)	ПХ (n = 11)
miR-155	0,04±0,01	0,13 ± 0,015***	0,14± 0,02***	0,10 ± 0,02**	0,11 ± 0,02**
miR-146a	0,18±0,02	0,13 ± 0,02*	0,12± 0,01**	0,15± 0,03	0,14 ± 0,02

Результати аналізу у досліджуваних групах протестовані відносно оцінки нормальності статистичного розподілу показників (U/6) і представлено в умовних одиницях (ум. од).

Примітка:

1. – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих зі СЧВ та хворими інших груп
3. ° – $p < 0,05$; °° – $p < 0,01$; °°° $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих зі СВ та хворими інших груп
4. ˇ – $p < 0,05$; ˇˇ – $p < 0,01$; ˇˇ – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих із РА та хворими інших груп

Як показано в таблиці 9.6, вміст прозапальної miR-155 виявився найбільшим у хворих на СВ (0,13±0,02 ум. од: U/6) і СЧВ (0,14±0,015 ум. од: U/6), що було вірогідно більше, ніж у здорових осіб (0,04 ум. од: U/6, $p < 0,001$). У хворих на РА з гіперIgE синдромом концентрація miR-155 була в 1,30 і в 1,27 раза меншою ($p < 0,05$), ніж у хворих на СЧВ і СВ. У пацієнтів із псоріатичною хворобою був значно нижчий рівень miR-155 порівнюючи з хворими на СЧВ і СВ. Рівень антизапальної miR-146a виявився найбільшим також у хворих на СВ (0,12±0,01 ум. од: U/6) та СЧВ (0,13±0,02 ум. од: U/6), що було вірогідно меншим порівнюючи зі здоровими особами (0,18±0,02 ум. од: U/6, $p < 0,01$). У хворих на СВ із гіперIgE синдромом концентрація miR-146a була відповідно в 1,25 та в 1,17 раза меншою, ніж у хворих на РА та псоріатичну хворобу ($p > 0,05$).

Таким чином, у всіх хворих на САХ із гіперІgЕ синдромом виявлена вірогідно висока концентрація прозапальної miR-155, причому з вірогідною різницею у хворих із СЧВ і СВ порівнюючи зі здоровими особами ($p < 0,001$). У хворих на РА з гіперІgЕ синдромом концентрація miR-155 була в 1,30 і в 1,27 разів меншою ($p < 0,05$), ніж у хворих на СЧВ і СВ. Вміст антизапальної miR-146а виявився вірогідно меншим також у хворих на СЧВ ($p < 0,05$) і СВ ($p < 0,01$) порівнюючи зі здоровими особами. У хворих на СВ із гіперІgЕ синдромом концентрація miR-146а була відповідно в 1,25 та в 1,17 разів меншою, ніж у хворих на РА та ПХ ($p > 0,05$).

Проведено дослідження фагоцитарної активності хворих на системний червоний вовчак, системні васкуліти, ревматоїдний артрит і псоріатичну хворобу з гіперІgЕ синдромом (таблиця 9.7).

Як видно з поданих даних таблиці 9.7, спонтанна і стимульована поглинальна здатність нейтрофілів і моноцитів у хворих усіх досліджуваних груп була зниженою без вірогідної різниці порівнюючи зі здоровими особами. Найбільш значуще зниження спонтанної і стимульованої поглинальної здатності нейтрофілів і моноцитів було зафіксовано у хворих на СВ і СЧВ. Так, у хворих на СВ спонтанна і стимульована здатність нейтрофілів ($4,84 \pm 1,10\%$ та $73,5 \pm 4,89\%$) і моноцитів ($5,89 \pm 1,37\%$ та $62,7 \pm 5,21\%$) виявилася найнижчою, а у хворих на РА – найвищою порівнюючи із показниками здорових осіб (відповідно: $5,19 \pm 1,11\%$ та $80,2 \pm 6,19\%$ і $7,24 \pm 2,02\%$ та $72,6 \pm 5,45\%$, $p > 0,05$). Окисна здатність нейтрофілів у всіх хворих порівнюючи зі здоровими особами мала лише тенденцію до збільшення, причому у хворих на СВ показник спонтанної окисної здатності нейтрофілів виявився в 1,27 разів більшим, ніж у здорових осіб та в 1,16 разів більшим, ніж у хворих на РА ($p > 0,05$). Значення окисної спонтанної здатності моноцитів практично не відрізнялося від показника здорових осіб ($p > 0,05$), а стимульована окисна здатність моноцитів мала тенденцію до зниження, причому в пацієнтів зі СЧВ і СВ

вона виявилася відповідно в 1,15 і 1,23 раза меншою порівнюючи зі здоровими особами ($p > 0,05$).

Таблиця 9.7

Показники фагоцитарної та оксидної активності нейтрофілів і моноцитів периферичної крові здорових осіб та хворих на системний червоний вовчак, системні васкуліти, ревматоїдний артрит і псоріатичну хворобу з гіперIgE синдромом ($M \pm m$)

Показники %	Здорові (n = 20)	Хворі на САХ гіперIgE (+) (n = 380)			
		СЧВ (n = 30)	СВ (n = 36)	РА (n = 14)	ПХ (n = 11)
ФПН сп.	5,70±0,48	4,38±0,97	4,84±1,10	5,19±1,11	5,28±1,08
ФПН ст. (E. coli)	90,0±8,34	75,5±5,70	73,5±4,89	80,2±6,19	79,5±5,77
ФПМ сп.	8,80±1,86	6,16±2,78	5,89±1,37	7,24±2,02	7,14±1,28
ФПМ ст. (E.coli)	81,0±8,12	63,8±4,56	62,7±5,21	72,6±5,45	70,3±5,65
ОВН сп.	7,14±2,21	8,29±2,44	9,09±2,46	7,87±2,46	7,94±3,32
ОВН ст. (E. coli)	91,5±5,51	84,5±4,56	82,1±4,13	88,0±4,32	85,6±4,56
ОВМ сп.	4,92±1,54	5,12±1,33	5,29±1,43	4,93±1,64	5,02±2,43
ОВМ ст. (E. coli)	68,7±5,32	59,8±4,12	56,1±5,23	62,4±4,14	60,3±4,45

Примітка:

1. – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих зі СЧВ та хворими інших груп
3. ° – $p < 0,05$; °° – $p < 0,01$; °°° – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих зі СВ та хворими інших груп
4. ˇ – $p < 0,05$; ˇˇ – $p < 0,01$; ˇˇ – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих із РА та хворими інших груп

Таким чином, у хворих на СЧВ та СВ із гіперIgE синдромом порівнюючи з хворими на РА і ПХ із гіперIgE синдромом виявлена тенденція до зниження спонтанної і стимульованої поглинальної здатності нейтрофілів та моноцитів на тлі тенденції до підвищення спонтанної оксидної здатності

цих клітин та зниження стимульованої оксидної здатності нейтрофілів та моноцитів, особливо у хворих на СЧВ і СВ.

Проведено дослідження популяційного та субпопуляційного складу лімфоцитів у хворих на САХ із гіперІgЕ синдромом (табл. 9.8).

Як видно з поданих даних таблиці 9.8, у всіх хворих із різними нозологічними формами САХ на тлі гіперІgЕ синдрому число Т-лімфоцитів, Т-хелперів та Т-цитотоксичних лімфоцитів вірогідно не відрізнялося від показників здорових осіб ($p > 0,05$). Кількість $CD19^+$ -лімфоцитів у хворих на СЧВ і СВ із гіперІgЕ (+) була збільшеною порівнюючи зі здоровими особами відповідно в 1,88 та 1,89 раза ($p < 0,05$). У хворих на РА і ПХ кількість цих клітин мала тенденцію до збільшення ($p > 0,05$). У всіх хворих спостерігалось збільшення кількості $CD16^+/56^+$ -лімфоцитів, особливо у хворих на СЧВ і СВ, що було відповідно в 1,31 та 1,42 раза більшим, ніж у здорових осіб ($p > 0,05$). Кількість лімфоцитів з експресованим рецептором ІL2 була відповідно в 1,94 раза та 2 рази більшою у хворих на СЧВ і СВ, ніж у здорових осіб та меншою, ніж у хворих на РА і ПХ ($p > 0,05$). Кількість регуляторних $CD4^+/25^+$ -клітин у хворих усіх досліджуваних груп мало тенденцію до зменшення, а число $CDHLADR^+$ -лімфоцитів – до збільшення порівнюючи зі здоровими особами ($p > 0,05$), у першу чергу у хворих на СЧВ і СВ. Число вказаних клітин не різнилося у хворих із різними нозологічними групами ($p > 0,05$).

Таблиця 9.8

Показники популяційного та субпопуляційного складу лімфоцитів у здорових осіб та хворих на системний червоний вовчак, системні васкуліти, ревматоїдний артрит і псоріатичну хворобу з гіперІgЕ синдромом ($M \pm m$)

Показники (%)	Здорові (n = 20)	Хворі на САХ з гіперІgЕ синдромом			
		СЧВ (n = 30)	СВ (n = 36)	РА (n = 14)	ПХ (n = 11)
$CD3^+$ -лімфоцити	68,3±5,10	60,4±6,01	61,0±4,87	63,0±4,98	64,4±4,12

Продовження таблиці 9.8

CD3 ⁺ /4 ⁺ -лімфоцити	36,3±3,26	34,1±3,14	35,0±3,54	37,1±3,32	36,8±3,33
CD3 ⁺ /8 ⁺ -лімфоцити	20,6±2,91	25,5±2,32	25,9±2,23	24,8±2,97	26,7±2,76
CD19 ⁺ -лімфоцити	11,7±2,67	21,9±2,76*	22,1±2,94*	17,9±3,24	18,4±4,14
CD16 ⁺ /56 ⁺ -лімфоцити	9,77±1,49	12,8±1,68	13,9±2,87	10,9±1,39	11,3±1,45
CD25 ⁺ -лімфоцити	9,15±2,09	17,8±2,65*	18,3±3,21*	12,1±2,76	13,2±2,17
CD HLADR ⁺ -лімфоцити	15,1±1,17	24,1±2,18*	25,2±2,35*	18,7±3,33	20,1±3,85
CD4 ⁺ /25 ⁺ -лімфоцити	8,29±1,09	6,18±1,54	6,78±1,87	7,51±1,22	7,01±1,54

Примітка:

1. – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих зі СЧВ та хворими інших груп
3. ° – $p < 0,05$; °° – $p < 0,01$; °°° – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих зі СВ та хворими інших груп
4. ˇ – $p < 0,05$; ˇˇ – $p < 0,01$; ˇˇˇ – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих із РА та хворими інших груп

Таким чином, у хворих на САХ із гіперIgE синдромом найбільш значущі зміни популяційного та субпопуляційного складу лімфоцитів виявлені у хворих на СЧВ та СВ, а саме: тенденція до збільшення відносної кількості CD19⁺-лімфоцитів, CDHLADR⁺-лімфоцитів і лімфоцитів із рецептором до IL2, CD16⁺/56⁺-лімфоцитів, порівнюючи з хворими на САХ із нормальним рівнем загального сироваткового IgE. У пацієнтів із РА та ПХ ми спостерігали аналогічні зміни, однак без значущої різниці в порівнянні зі здоровими та хворими на СВ та СЧВ.

У хворих на системний червоний вовчак, системні васкуліти, ревматоїдний артрит та псоріатичну хворобу з гіперIgE синдромом проведені дослідження гуморальної ланки імунної системи (табл. 9.9).

Таблиця 9.9

Рівні імуноглобулінів класів IgM, IgG, IgA та IgE, циркулюючих імунних комплексів, компоненту комплементу С3, криоглобулінів, інтерферону альфа в здорових осіб та хворих на системний червоний вовчак, системні васкуліти, ревматоїдний артрит і псоріатичну хворобу з гіперIgE синдромом ($M \pm m$)

Показники		Одиниця виміру	Здорові (n=20)	Хворі на САХ гіперIgE (+) (n = 258)			
				СЧВ (n=30)	СВ (n=36)	РА (n=14)	ПХ (n=11)
Ig	М	г/л.	1,12±0,31	1,36±0,21	1,44±0,23	1,30±0,16	1,21±0,28
	G	г/л	11,7±2,24	14,9±2,32	15,9±2,21	12,5±2,51	12,8±2,08
	A	г/л	2,02±0,38	2,72±0,43	2,54±0,54	2,25±0,65	2,47±0,67
С3- компонент комплементу		г/л	3,42±0,68	2,38±0,81	2,28±0,63	3,13±0,93	2,78±0,73
ЦІК		г/л	3,52±0,48	6,13±2,12	6,44±1,98	4,34±1,46	4,57±1,75
ІФН-α	кров	пг/мл	2,00±0,31	2,59±0,35	2,62±0,95	2,22±0,79	2,31±0,88
	слина	пг/мл	8,32±1,28	8,88±1,89	9,11±2,13	8,69±2,15	8,87±2,12

Результати аналізу імуноглобулінів у досліджуваних групах протестовані відносно оцінки нормальності статистичного розподілу показників (R) і представлені в умовних одиницях (ум.од.).

Примітка:

1. – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих зі СЧВ та хворими інших груп
3. ° – $p < 0,05$; °° – $p < 0,01$; °°° – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих зі СВ та хворими інших груп
4. ˇ – $p < 0,05$; ˇˇ – $p < 0,01$; ˇˇ – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між показниками хворих із РА та хворими інших груп

Як видно з поданих даних таблиці 9.9, у хворих, які склали досліджувані групи, спостерігалася тенденція до збільшення рівня загальних сироваткових імуноглобулінів усіх класів (IgM, IgG, IgA), що особливо було

виражено в пацієнтів на СВ і СЧВ із гіперIgE синдромом. Найнижча концентрація С3- компонента комплементу була виявлена в пацієнтів зі СЧВ і СВ, що було приблизно в 1,2 раза вищим, ніж у хворих на РА і ПХ, однак вірогідно не відрізнялася від показника здорових осіб ($p>0,05$). Відповідно до низької концентрації С3-компонента комплементу виявлений високий рівень ЦІК у хворих на СВ ($6,44\pm1,98$ г/л) і СЧВ ($6,13\pm2,12$ г/л), який відповідно в 1,48 і 1,41 раза був більшим порівнюючи з показниками хворих на РА ($4,34\pm1,46$ г/л) та ПХ ($4,57\pm1,75$ г/л) і вірогідно не відрізнялися від значення здорових осіб ($3,52\pm0,48$ г/л, $p>0,05$). Вміст ІФН- α в крові і слині мав тенденцію до збільшення у хворих усіх досліджуваних груп, рівень якого вірогідно не відрізнявся від показників здорових осіб та не різнився в групах хворих ($p>0,05$) [59, 61].

Таким чином, у пацієнтів на САХ із гіперIgE синдромом, які склали дослідні групи визначено підвищення всіх класів імуноглобулінів, однак найбільш значущі зміни рівнів IgM, IgG, IgA були зафіксовані у хворих на СЧВ і СВ. У всіх хворих на САХ із гіперIgE синдромом встановлено тенденцію до збільшення концентрації ІФН- α у слині і крові, а також зниження концентрації С3-компонента комплементу на тлі підвищеного рівня ЦІК, особливо в пацієнтів зі СВ і СЧВ.

Висновки до розділу 9

ГіперIgE реакіновий синдром діагностований у 23,9% у хворих на САХ, частіше в жінок (61,5%) молодого віку ($30,1\pm5,6$ років), у хворих на СВ (46,7%) та СЧВ (42,8%); у 46,1% хворих на САХ із гіперIgE синдромом виявлена еозинофілія легкого ступеню; у 31,9% – ДНК HSV $\frac{1}{2}$ і/або EBV; підвищений (в 1,40 раза) рівень miR-146a, особливо за умов СВ; кількості В-лімфоцитів (в 1,44 раза), лімфоцитів із рецептором IL2 (в 1,32 раза);

CD3+HLA DR+-лімфоцитів (в 1,37 раза); збільшення концентрації IL4 (у 1,46 раза) й IL5 (у 1,49 раза) та зниження вмісту IL10 в 1,59 раза.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях автора: [31, 33, 42, 43, 44, 59, 61].

РОЗДІЛ 10

ПРОГНОСТИЧНІ МОДЕЛІ НА ОСНОВІ ІМУНОЛОГІЧНИХ ТА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНІ АУТОІМУННІ ХВОРОБИ З ІМУНОПАТОЛОГІЧНИМИ СИНДРОМАМИ

Значну роль у виникненні та розвитку ІПС у хворих на САХ належить імунологічним та молекулярно-генетичним імунозалежним механізмам, тому в останні роки важлива роль відводиться імунобіологічним предикторам ранньої діагностики цих патологічних процесів [33, 42, 43, 59].

Метою дослідження було розробити спосіб індивідуального прогнозування ризику розвитку 5 імунопатологічних синдромів: активованих інфекцій (*C. trachomatis*-, HSV^{1/2}- та EBV-інфекції), гіперімунокомплексного, кріоглобулінемічного, антифосфоліпідного та гіперIgE (реагінового) у пацієнтів зі ССД.

У дослідженні брало участь 455 пацієнтів із системними аутоімунними хворобами, серед них були виявлені ІПС: синдромед них були *Chlamydia trachomatis-rachomatish* 40%, активованої HSV^{1/2}-Вивованоїни 22,8%, активованої EBV-BVивованоїни 62,1%, гіперімунокомплексний ер 67,7%, кріоглобулінемічний 31,1%, антифосфоліпідний – 15,0%, гіперIgE (реагіновий) гі23,9%. Серед цілої низки чинників, що сприяють розвитку ІПС у пацієнтів із САХ, нами було проаналізовано 157 показників, які на підставі проведених імунологічних та молекулярно-генетичних досліджень, були найбільш впливовими.

Імовірність індивідуального ризику (p) розвитку ІПС залежно від вибраних на основі кореляційного чинника обчислено за формулою:

$$p = \frac{1}{1+e^{-z}} \times 100\% \quad (10.1)$$

де: $e = 2,73$ – основа натуральних логарифмів,

Z – величина, обчислена за формулою

$$Z = K(\beta_0) + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_n x_n,$$

де $K(\beta_0) +$ – константа.

У хворих на САХ на розвиток синдрому активованих інфекцій (*C. trachomatis*-, HSV $\frac{1}{2}$ - та EBV) статистично достовірно впливають наступні імунологічні та молекулярно-генетичні чинники: miR-BART-13, HSP-60, TLR9 на моноцитах, спонтанний фагоцитоз моноцитів, стимульована оксидативна активність моноцитів, NK-клітини, В-лімфоцити, Т-цитотоксичні лімфоцити, CD3⁺HLA⁺–лімфоцити, IgA, IgE та IL 2, які ми і включили в наступну прогностичну модель.

Таблиця 10.1

Зв'язок окремих імунологічних та молекулярно-генетичних чинників з розвитком синдрому активованих інфекцій (*C. trachomatis*-, HSV $\frac{1}{2}$ - та EBV) у пацієнтів із САХ

Фактори	r	P
miR-BART-13 (ум. од: U/6)	0,67	< 0,01
HSP-60 (пг/мл)	0,50	< 0,05
TLR9 на моноцитах (%)	0,58	< 0,05
Спонтанний фагоцитоз моноцитів (%)	0,48	< 0,05
Стимульована оксидативна активність моноцитів (%)	0,41	< 0,05
NK-клітини (%)	0,62	< 0,05
В-лімфоцити (%)	0,51	< 0,05
Т-цитотоксичні лімфоцити (%)	0,68	< 0,05
CD3 ⁺ HLA ⁺ –лімфоцити (%)	0,45	< 0,05
IgA (г/л)	0,49	< 0,05
IgE (МО)	0,68	< 0,01
IL 2 (пг/мл)	0,51	< 0,05

Для кожного із розглянутих вище чинників обчислені коефіцієнти кореляції з ризиком розвитком синдрому активованих інфекцій (*C. trachomatis*-, HSV $\frac{1}{2}$ - та EBV) у пацієнтів із САХ, які наведені в таблиці 10.1

У таблиці 10.2 запропоновані коефіцієнти регресії ризиків розвитку синдрому активованих досліджуваних інфекцій в пацієнтів із САХ.

Таблиця 10.2

**Результати коефіцієнтів регресії щодо виникнення синдрому
индроматических інфекцій (C. trachomatis-, HSV^{1/2}- та EBV) у пацієнтів із
САХ за методом логістичної регресії**

Фактори	Умове позначення	Коефіцієнт регресії (β_i)
miR-BART-13 (ум. од: U/6)	A	12,12
HSP-60 (пг/мл)	B	1,347
TLR9 на моноцитах (%)	C	30,92
Спонтанний фагоцитоз моноцитів (%)	D	-1,036
Стимульована оксидативна активність моноцитів (%)	E	-20,33
NK-клітини (%)	F	88,83
В-лімфоцити (%)	G	-0,116
Т-цитотоксичні лімфоцити (%)	I	1,849
CD3 ⁺ HLA ⁺ -лімфоцити (%)	J	8,953
IgA (г/л)	K	0,697
IgE (МО)	L	1,131
IL 2 (пг/мл)	M	0,308
Константа (β_0)		10,483

Достовірність обчислених коефіцієнтів перевірено за допомогою методу Вальда, а цілої моделі – за допомогою ксі-квадрату, значення якого становить 79,406. Отримані результати вказують, що наша модель є достовірною з вірогідністю помилки менш ніж 1% ($P=0,001$). Водночас значення R-квадрату Наделькеркеса вказує на те, що отримана модель дає змогу пояснити 100% випадків.

Підставивши у формулу результати, отримані за методом логістичної регресії, нами було отримано значення Z для визначення вірогідності розвитку синдрому индромуусих інфекцій (C. trachomatis-, HSV^{1/2} та EBV):

$$Z = 10,483 (\beta_0) + 12,12 \times A + 1,347 \times B + 30,92 \times C - 1,036 \times D - 20,33 \times E + 88,83 \times F - 0,116 \times G + 1,849 \times I + 8,953 \times J + 0,697 \times K + 1,131 \times L + 0,308 \times M$$

Таким чином, можна трактувати, що значення спонтанного фагоцитозу моноцитів, стимульованої оксидативної активності моноцитів та кількості В-лімфоцитів у венозній крові є превентивними чинниками щодо появи синдрому активованих інфекцій: *C. trachomatis*-, HSV^{1/2}- та EBV у пацієнтів із САХ, тоді як інші 9 показників – HSP-60, miR-BART-13, TLR9 на моноцитах, NK-клітини, Т-цитотоксичні лімфоцити, CD3⁺HLA⁺-лімфоцити, IgA, IgE та IL 2 є провокуючими чинниками.

У хворих на САХ на розвиток гіперімунокомплексного синдрому статистично достовірно впливають наступні імунологічні чинники: EBV ДНК, miR 146a, TLR 9, спонтанна оксидна активність нейтрофілів, стимульована фагоцитарна активність моноцитів, апоптоз моноцитів, вторинний некроз лімфоцитів, які ми і включили в прогностичну модель.

Таблиця 10.3

Зв'язок окремих імунологічних та молекулярно-генетичних чинників із розвитком гіперімунокомплексного синдрому в пацієнтів із САХ

Фактори	r	P
EBV ДНК (+)	0,63	< 0,01
MiR 146a (U/6)	-0,57	< 0,05
TLR 9 на лімфоцитах (%)	0,49	< 0,05
Стимульованої фагоцитарної активності моноцитів (%)	-0,44	< 0,05
Спонтанної оксидної активності нейтрофілів (%)	-0,45	< 0,05
Апоптозу моноцитів (%)	0,47	< 0,05
Вторинного некрозу лімфоцитів (%)	0,59	< 0,05

Для кожного із розглянутих вище чинників обчислені коефіцієнти кореляції з ризиком розвитком гіперімунокомплексного синдрому у хворих на САХ, які наведені в таблиці 10.3.

У таблиці 10.4 запропоновані коефіцієнти регресії ризиків розвитку гіперімунокомплексного синдрому в пацієнтів із САХ.

Таблиця 10.4

**Результати коефіцієнтів регресії щодо виникнення
гіперімунокомплексного синдрому в пацієнтів із САХ
за методом логістичної регресії**

Фактори	Умовне позначення	Коефіцієнт регресії (β_i)
EBV ДНК (+)	A	10,42
MiR 146a (U/6)	B	-5,223
TLR 9 на лімфоцитах(%)	C	16,72
Стимульованої фагоцитарної активності моноцитів (%)	D	-2,125
Спонтанної оксидної активності нейтрофілів (%)	E	-14,25
Апоптозу моноцитів (%)	F	65,81
Вторинного некрозу лімфоцитів (%)	G	1,236
Константа (β_0)		-113,05

Достовірність обчислених коефіцієнтів перевірено за допомогою методу Вальда, а цілої моделі – за допомогою ксі-квадрату, значення якого становить 95,556. Отримані результати вказують, що наша модель є достовірною з вірогідністю помилки менше 1% ($P=0,001$). Водночас значення R-квадрату Наделькеркеса вказує на те, що отримана модель дозволяє пояснити 100% випадків.

Підставивши у формулу результати, отримані за методом логістичної регресії, нами було отримано значення Z для визначення вірогідності розвитку гіперімунокомплексного синдрому:

$$Z = -113,05 (\beta_0) + 10,42 \times A - 5,223 \times B + 16,72 \times C - 2,125 \times D - 14,25 \times E + 65,81 \times F + 1,236 \times G$$

Таким чином, можна трактувати, що значення miR 146a, стимульованого фагоцитозу моноцитів, спонтанної оксидної активності нейтрофілів у венозній крові є превентивними чинниками щодо появи гіперімунокомплексного синдрому в пацієнтів із САХ, тоді як інші 4 показники – EBV ДНК (+), TLR 9 на лімфоцитах, апоптозу моноцитів, вторинного некрозу лімфоцитів є провокуючими чинниками.

У пацієнтів із САХ на розвиток кріоглобулінемічного синдрому статистично достовірно впливають наступні імунологічні та молекулярно-генетичні чинники: експресія TLR 9 на моноцитах, стимульована захоплююча моноцитів, CD4+/25+-клітини, які ми і включили в прогностичну модель.

Таблиця 10.5

Зв'язок окремих імунологічних та молекулярно-генетичних чинників із розвитком кріоглобулінемічного синдрому в пацієнтів із САХ

Фактори	r	P
EBV ДНК (+)	0,51	< 0,05
HSV ^{1/2} ДНК (+)	0,47	< 0,05
TLR 9 на моноцитах (%)	0,48	< 0,05
Стимульованої фагоцитарної активності моноцитів (%)	-0,49	< 0,05
CD4+/25+-клітини	-0,40	< 0,05

Для кожного із розглянутих вище чинників обчислені коефіцієнти кореляції з ризиком розвитком кріоглобулінемічного синдрому в пацієнтів із САХ, які наведені в таблиці 10.5.

Таблиця 10.6

Результати коефіцієнтів регресії щодо виникнення кріоглобулінемічного синдрому в пацієнтів із САХ за методом логістичної регресії

Фактори	Умовні позначення	Коефіцієнт регресії (β_i)
1	2	3
EBV ДНК (+)	A	3,518
HSV ^{1/2} ДНК (+)	B	1,479
TLR 9 на моноцитах (%)	C	22,28
Стимульованої фагоцитарної активності моноцитів (%)	D	-0,9956
CD4+/25+-клітини	E	-1,4789
Константа(β_0)		-11,047

У таблиці 10.6 запропоновані коефіцієнти регресії ризиків розвитку

кріоглобулінемічного синдрому в пацієнтів із САХ.

Достовірність обчислених коефіцієнтів перевірено за допомогою методу Вальда, а цілої моделі – за допомогою ксі-квадрату, значення якого становить 80,945. Отримані результати вказують, що наша модель є достовірною з вірогідністю помилки менше 1% ($P=0,001$). Водночас значення R-квадрату Наделькеркеса вказує на те, що отримана модель дозволяє пояснити 100% випадків.

Підставивши у формулу результати, отримані за методом логістичної регресії, нами було отримано значення Z для визначення вірогідності розвитку кріоглобулінемічного синдрому:

$$Z = -11,047 (\beta_0) + 3,518 \times A + 1,479 \times B + 22,28 \times C - 0,9956 \times D - 1,4789 \times E$$

Отже, можна говорити, що значення стимульованої фагоцитарної активності моноцитів та CD4+/25+-клітин у венозній крові є превентивними чинниками щодо появи кріоглобулінемічного синдрому в пацієнтів із САХ, тоді як інші 3 показники – EBV ДНК, HSV $\frac{1}{2}$ ДНК та TLR 9 на моноцитах є провокуючими чинниками.

Таблиця 10.7

Зв'язок окремих імунологічних та молекулярно-генетичних чинників із розвитком антифосфоліпідного синдрому в пацієнтів із САХ

Фактори	r	P
ДНК EBV (+)	0,43	< 0,05
ДНК HSV $\frac{1}{2}$ (+)	0,47	< 0,05
MiR-155 (U/6)	0,69	< 0,01
TLR9 на гранулоцитах (%)	0,54	< 0,05
Спонтанна оксидативна активність нейтрофілів (%)	-0,45	< 0,05
Цитотоксичні Т-лімфоцити (%)	0,47	< 0,05
Кріофібриноген (+)	0,59	< 0,05

У пацієнтів із САХ на розвиток антифосфоліпідного синдрому статистично достовірно впливають наступні імунологічні та молекулярно-

генетичні чинники: EBV ДНК, ДНК HSV $\frac{1}{2}$, miR 155, TLR 9 на гранулоцитах, спонтанна оксидна активність нейтрофілів, цитотоксичні Т-лімфоцити, кріофібриноген, які ми і включили в прогностичну модель.

Для кожного із розглянутих вище чинників обчислені коефіцієнти кореляції з ризиком розвитком антифосфоліпідного синдрому в пацієнтів із САХ, які наведені в таблиці 10.7.

У таблиці 10.8 запропоновані коефіцієнти регресії ризиків розвитку антифосфоліпідного синдрому в пацієнтів із САХ.

Достовірність обчислених коефіцієнтів перевірено за допомогою методу Вальда, а цілої моделі – за допомогою ксі-квадрату, значення якого становить 82,625. Отримані результати вказують, що наша модель є достовірною з вірогідністю помилки менше 1% ($P=0,001$). Водночас значення R-квадрату Наделькеркеса вказує на те, що отримана модель дозволяє пояснити 100% випадків.

Таблиця 10.8

Результати коефіцієнтів регресії щодо виникнення антифосфоліпідного синдрому в пацієнтів із САХ за методом логістичної регресії

Фактори	Умовне позначення	Коефіцієнт регресії (β_i)
1	2	3
ДНК EBV (+)	A	5,425
ДНК HSV $\frac{1}{2}$ (+)	B	9,223
MiR-155 (U/6)	C	10,12
TLR9 на гранулоцитах (%)	D	3,245
1	2	3
Спонтанна оксидативна активність нейтрофілів (%)	E	-11,25
Цитотоксичні Т-лімфоцити (%)	F	1,819
Кріофібриноген (+)	G	15,23
Константа (β_0)		-17,059

Підставивши в формулу результати, отримані за методом логістичної регресії, нами було отримано значення Z для визначення вірогідності розвитку антифосфоліпідного синдрому:

$$Z = -17,059 (\beta_0) + 5,425 \times A + 9,223 \times B + 10,12 \times C + 3,245 \times D - 11,25 \times E + 1,819 \times F + 15,23 \times G$$

Таким чином, можна трактувати, що значення спонтанної оксидативної активності нейтрофілів у венозній крові є превентивним чинником щодо появи антифосфоліпідного синдрому в пацієнтів із САХ, тоді як інші 6 показників – ДНК HSV^{1/2}, miR-155, TLR9 на гранулоцитах, цитотоксичні Т-лімфоцити, кріофібриноген є провокуючими чинниками.

У пацієнтів із САХ на розвиток реакінового синдрому статистично достовірно впливають наступні імунологічні та молекулярно-генетичні чинники: еозинофія, miR-146a, CD HLA DR⁺-лімфоцити, ІЛ4, ІЛ5, які ми і включили у прогностичну модель.

Для кожного із розглянутих вище чинників обчислені коефіцієнти кореляції з ризиком розвитком реакінового синдрому в пацієнтів із САХ, які наведені в таблиці 10.9.

Таблиця 10.9

Зв'язок окремих імунологічних та молекулярно-генетичних чинників з розвитком реакінового синдрому в пацієнтів із САХ

Фактори	r	P
1	2	3
Еозинофія (%)	0,51	< 0,05
1	2	3
MiR-146a (U/6)	0,47	< 0,05
CD HLA DR ⁺ -лімфоцитів (%)	0,48	< 0,05
ІЛ4 (пг/мл)	-0,49	< 0,05
ІЛ5 (пг/мл)	-0,40	< 0,05

У таблиці 10.10 запропоновані коефіцієнти регресії ризиків розвитку реакінового синдрому в пацієнтів із САХ.

Достовірність обчислених коефіцієнтів перевірено за допомогою методу Вальда, а цілої моделі – за допомогою ксі-квадрату, значення якого становить 75,365. Отримані результати вказують, що наша модель є достовірною з вірогідністю помилки менше 1% (P=0,001). Водночас значення

R-квadrату Наделькеркса вказує на те, що отримана модель дозволяє пояснити 100% випадків.

Таблиця 10.10

Результати коефіцієнтів регресії щодо виникнення реакінового синдрому в пацієнтів із САХ за методом логістичної регресії

Фактори	Умовні позначення	Коефіцієнт регресії (β_i)
Еозинофія (%)	A	10,368
MiR-146a (U/6)	B	-2,459
CD HLA DR ⁺ -лімфоцитів (%)	C	12,451
IL4 (пг/мл)	D	1,4598
IL5 (пг/мл)	E	9,4592
Константа (β_0)		3,0478

Підставивши у формулу результати, отримані за методом логістичної регресії, нами було отримано значення Z для визначення вірогідності розвитку імуноглобулінемічного синдрому:

$$Z = 3,0478 (\beta_0) + 10,368 \times A - 2,459 \times B + 12,451 \times C + 1,4598 \times D + 9,4592 \times E$$

Отже, можна говорити, що значення miR-146a у венозній крові є превентивним чинником щодо появи реакінового синдрому в пацієнтів із САХ, тоді як інші 4 показники – еозинофія, CD HLA DR⁺-лімфоцити, IL4, IL5 є провокуючими чинниками.

Було розроблено способи індивідуального прогнозування ризику розвитку п'яти імунопатологічних синдромів на основі імунологічних та молекулярно-генетично обстежень пацієнтів із САХ. Для синдрому активованих інфекцій (C. trachomatis-, HSV^{1/2}- та EBV) – значення спонтанного фагоцитозу моноцитів, стимульованої оксидативної активності моноцитів та кількості В-лімфоцитів є превентивними чинниками, тоді як інші 9 показників – HSP-60, miR-BART-13, TLR9 на моноцитах, NK-клітини, Т-цитотоксичні лімфоцити, CD3⁺HLA⁺-лімфоцити, IgA, IgE та IL 2 є провокуючими. Для гіперімунокомплексного ППС – значення miR 146a,

стимульованого фагоцитозу моноцитів, спонтанної оксидної активності нейтрофілів є превентивними чинниками, тоді як інші 4 показники – EBV ДНК (+), TLR 9 на лімфоцитах, апоптозу моноцитів, вторинного некрозу лімфоцитів є провокуючими. Для кріоглобулінічного ІПС – значення стимульованої фагоцитарної активності моноцитів та $CD4^+/25^+$ -клітин є превентивними чинниками, тоді як інші 3 показники – EBV ДНК, HSV $\frac{1}{2}$ ДНК та TLR 9 на моноцитах є провокуючими чинниками. Для антифосфоліпідного ІПС – значення спонтанної оксидативної активності нейтрофілів, тоді як інші 6 показників – ДНК HSV $\frac{1}{2}$, miR-155, TLR9 на гранулоцитах, цитотоксичні Т-лімфоцити, кріофібриноген є провокуючими. Для реакінового (гіперІgЕ-синдрому) – значення miR-146a, тоді як інші 4 показники – еозинофія, CD HLA DR $^+$ -лімфоцити, ІЛ4, ІЛ5 є провокуючими чинниками. Імовірність індивідуального ризику (*p*) розвитку ІПС залежно від вибраних на основі кореляційних чинників обчислено методом логістичної регресії.

Висновки до розділу 10

Запропоновані математичні моделі прогнозування та способи індивідуального прогнозування ризику розвитку п'яти імунопатологічних синдромів на основі даних імунологічних та молекулярно-генетично обстежень пацієнтів із САХ.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях автора: [33,42, 43, 59].

РОЗДІЛ 11

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНІ ТА ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ ПІДХОДИ ДО ТЕРАПІЇ СУПРОВОДУ ІМУНОПАТОЛОГІЧНИХ СИНДРОМІВ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНІ АУТОІМУННІ ХВОРОБИ

При проведенні фармакоекономічної оцінки для аналізу клінічних результатів (ефективності медичних технологій) були використані різні джерела інформації: звіти про клінічні дослідження ЛЗ, звіти лікувально-профілактичних закладів, наукові публікації: статті та огляди, які висвітлюють результати клінічних та фармакоепідеміологічних досліджень ЛЗ, метааналізи, систематичні огляди, статистичні дані про споживання ЛЗ. Для аналізу фінансових витрат використовувались чинні на момент дослідження галузеві тарифи та прейскуранти цін на медичні послуги, прайс-листи на ЛЗ аптечних закладів та фармацевтичних фірм, базуючись при цьому на загальних економічних підходах [113, 123, 280, 367].

Для висвітлення основних положень фармакоекономіки були використані наступні терміни.

Класифікаційно-правова група (КПГ) – визначає профіль безпеки ЛЗ. *Клініко-фармакологічна група (КФГ)* – визначає фармакологічні властивості та АТС-код ЛЗ за АТС-класифікацією. *Лікарський засіб (ЛЗ)* - будь-яка речовина або комбінація речовин (одного або декількох АФІ та допоміжних речовин), що має властивості та призначена для лікування або профілактики захворювань у людей, чи будь-яка речовина або комбінація речовин (одного або декількох АФІ та допоміжних речовин), яка може бути призначена для запобігання вагітності, відновлення, корекції чи зміни фізіологічних функцій у людини шляхом здійснення фармакологічної, імунологічної або метаболічної дії або для встановлення медичного діагнозу. *Медичне та фармацевтичне право* – міра свободи, рівності та справедливості, що виражена в системі формально-визначених та загальнообов'язкових норм

поведінки та діяльності суб'єктів, що виникають внаслідок реалізації конституційного права на медичну та фармацевтичну діяльність. Медичне та фармацевтичне право складається із трьох складових: медичне та фармацевтичне законодавство; судова фармація; доказова медицина та доказова фармація. *Номенклатурно-правова група (НПГ)* – визначає форму відпуску ЛЗ (рецептурні та безрецептурні). *Режим контролю (РК)* – вимоги законодавчих, нормативно-правових та інструктивно-методичних документів до клініко-фармакологічної групи, класифікаційно-правової групи та номенклатурно-правової групи ЛЗ.

У сучасних умовах реформування медичної сфери і фармацевтичної галузі актуальним є своєчасний доступ пацієнтів до життєво необхідних ЛЗ всіх номенклатурно-правових, клініко-фармакологічних та класифікаційно-правових груп, удосконалення правових відносин у ланцюзі «лікар-пацієнт-провізор» під час проведення фармакотерапії супроводу САХ (заміна на аналоги, попередження побічних ефектів, врахування протипоказань, зниження рівня їх ефективності тощо) [46, 52, 53, 124, 259, 261, 394].

Для оцінки витрат на фармакотерапію супроводу імунopatологічних синдромів був проведений ABC-аналіз, як інструмент дослідження витрат на придбання лікарських засобів. ABC-аналіз передбачає розподіл ЛЗ від найбільш до найменш затратних залежно від їх питомої ваги серед показників загального призначення ЛЗ. Для оцінки ефективності використання ЛЗ був проведений VEN-аналіз для розподілу ліків на категорії життєво (vital) – V, необхідних (essential) – E та неважливих (non-essential) – N препаратів з урахуванням нормативних документів (стандарти медичної допомоги, клінічні протоколи), Державний формуляр лікарських засобів, Національний перелік основних лікарських засобів) та принципів доказової медицини (докази ефективності, якості, безпечності, економічності, доступності). Процедура включала проведення дослідження всіх існуючих препаратів для аналізу ABC. Від загальної вартості розраховувався відсоток ЛЗ в порядку зменшення за значенням, починаючи з верхньої частини з вищим значенням. Надалі

обчислювали сукупний відсоток за вартістю, а також визначали точки граничного значення для ЛЗ А, В, С на основі принципу Парето. Нарешті, була зроблена матриця ABC-VEN.

Проведений фармакоеконічний аналіз терапії супроводу основних імунопатологічних синдромів, які найчастіше формувалися у хворих на САХ, а саме: гіперімунокомплексний синдром (частота формування у хворих на САХ – 67,7%) синдроми активованих HSV^{1/2}- та EBV-інфекцій (частота формування відповідно 22,8% та 62,1%), кріоглобулінемічний синдром (частота формування у хворих на САХ – 31,1%). Нами, власне, були проаналізовані найбільш поширені ІПС у хворих на САХ.

Імунопатологічний синдром активованої HSV^{1/2}-інфекції. Проведено маркетингові дослідження ЛЗ за INN Aciclovir ATC-code J05AB01. Фармакоеконічні дослідження шляхом ABC/VEN – аналізу дали можливість провести розподіл ЛЗ за витратами на схемами фармакотерапії супроводу та оцінити ефективність використання ЛЗ в умовах лікарні [47, 48, 369].

Результати клініко-фармакологічного аналізу показали, що найбільша частка препаратів базової терапії при цьому ІПС (по 22,2%) мають діагностичні коди АТС-класифікації: А – «Засоби, що впливають на травну систему й метаболізм» і N – «Засоби, що впливають на нервову систему». За даними маркетингового аналізу для фармакотерапії супроводу ІПС активованої HSV^{1/2}-інфекції використовують таблетки (100% призначень лікарів). Всі досліджувані препарати мають необмежений термін дії реєстраційних посвідчень. Ранжування виробників досліджуваних препаратів було наступним: Ukraine – 50%; Germany – 20%; Slovenia, Poland, Spain – по 10%.

За результатами ABC аналізу, група А включала 5 ЛЗ (Atsik, Viroleks, Geviran, Aciclovir 200 STADA, Zoviraks). Вартість одиниці дози складала 41,6 грн, що займала 80,4% від загальної кількості витрат на лікування пацієнта. Група В включала 3 ЛЗ (Herpevir, Aciclovir-Darnitsa, Aciclovir-Farmak).

Загальна вартість одиниці дози становила 6,97 грн (13,48%). Група С включала 2 ЛЗ (Aciclovir-Astrafarm, Aciclovir) вартістю 3,16 грн за одиницю дози (6,11%). За результатами VEN - аналізу, доведено, що всі 10 препаратів (Atsik, Viroleks, Geviran, Aciclovir 200 STADA, Zoviraks, Herpevir, Aciclovir-Darnitsa, Aciclovir-Farmak, Aciclovir-Astrafarm, Aciclovir) належать до категорії V. У категоріях E (Essential) та N (Non-essential) досліджувані препарати лікарями не призначалися.

На підставі проведених ABC/VEN – аналізу було розроблено матрицю зведеного ABC/VEN – аналізу, який показав, що всі досліджувані препарати були включені у фармакотерапію супроводу пацієнтів із САХ на тлі активованої HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції за категорією Vital. За категоріями E та N – відсутні призначення лікарів та витрати на фармакотерапію. Розраховано частку розподілу препаратів INN Aciclovir ATC-code J05AB01 за призначеннями лікарів та витратами на терапію за категоріями: A/V (80,41%) – найбільша частка від загального показника призначень лікарів та витрат на терапію супроводу. Картина розподілу в даній категорії збігалася у всіх досліджуваних препаратів, наприклад, 5 препаратів категорії A (Atsik, Viroleks, Geviran, Aciclovir 200 STADA, Zoviraks). Ніша матриці B/V (13,48%): 3 препарати категорії B (Herpevir, Aciclovir-Darnitsa, Aciclovir-Farmak) до всіх досліджуваних препаратів. Ніша матриці C/V (6,11%): 2 препарати категорії C (Aciclovir-Astrafarm, Aciclovir) до всіх досліджуваних препаратів.

Імунопатологічний синдром активованої HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції найчастіше траплявся у хворих на системні васкуліти (37,8%) та системний червоний вовчак (35,7%)[47, 54].

Імунопатологічний синдром активованої EBV-інфекції. Відповідно до КФГ у фармакотерапії САХ на тлі імунопатологічного синдрому активованої EBV-інфекції були обрані препарати з АТС-кодами: J05 – Противірусні препарати для системного застосування; J05A – Противірусні засоби прямої дії; J05AX05 – Інші противірусні засоби із МНН Інозин пранобекс. Для

оцінки вартості фармакотерапії був проведений ABC/VEN-аналіз. Фармакотерапія в пацієнтів із САХ на тлі імунопатологічного синдрому активованої EBV-інфекції включала використання протівірусних препаратів (зокрема, препаратів за МНН Inosine pranobex за АТС-кодом J05AX05).

Проведені маркетингові та фармакоєкономічні дослідження препаратів згідно за МНН Inosine pranobex за АТС-кодом J05AX05, фармакоєкономічні дослідження за допомогою аналізу ABC/VEN, що включає розподіл ліків за вартістю та оцінку ефективності фармакотерапії вказаної патології в ЗОЗ. На основі ABC/VEN аналізу було побудовано матрицю консолідованого (зведеного) аналізу (табл. 11.1, 11.2).

Таблиця 11.1

**ABC аналіз МНН Inosine pranobex АТС-код J05AX05
для фармакотерапії ПАФС**

№ з/п	МНН	Cost per dose, UAH	Cumulative share (%)	ABC категорія
1	Cytoflavin	96,9	58,14	A
2	Isoprinosine	21,00	12,60	A
3	Immunovir-Zdorovye	9,00	5,40	A
4	Groprinosine	7,4	4,44	A
	Total for category A	134,3	80,57	
5	Inoseda	6,25	3,75	B
6	Gropivirine	5,6	3,36	B
7	Normomed	5,52	3,31	B
8	Novirin	5,35	3,21	B
9	Groprim	4,52	2,71	B
	Total for category B	27,24	16,34	
	Total for categories AB	161,54	96,92	
10	Groprinosine-Richter	3,33	2,00	C
11	Riboxin-Darnytsia	0,77	0,46	C
12	Riboxin	0,68	0,41	C
13	Riboxin-BCPP	0,36	0,22	C
	Total for category C	5,14	3,08	
	Total for categories ABC	166,68	100,00	

За результатами маркетингового аналізу МНН Inosine pranobex АТС-код J05AX05 для фармакотерапії активованої інфекцій групи герпесів 1-7

типів, включно з EBV: таблетки займають 58% призначень лікарів, сиропи – 29%, розчини для ін'єкцій – 13%; 50% досліджуваних препаратів мають необмежену дію реєстраційних посвідчень. Рейтинг виробників досліджуваних препаратів був такий: Україна – 58%; Польща, Італія та Туреччина – по 8%; Португалія та Угорщина – по 4%; інші – 10%.

Таблиця 11.2

**VEN-аналіз МНН Inosine pranobex АТС-код J05AX05
для фармакотерапії ПАФС**

№ з/п	Торгова назва	VEN категорія
1	Cytoflavin	N
2	Isoprinosine	E
3	Immunovir-Zdorovye	N
4	Groprinosine	E
5	Inoseda	N
6	Gropivirine	E
7	Normomed	E
8	Novirin	E
9	Groprim	E
10	Groprinosine-Richter	E
11	Riboxin-Darnytsia	N
12	Riboxin	N
13	Riboxin-BCPP	N

За результатами АВС аналізу до категорії А входили препарати, вживання яких дорівнювало 80,6% від загальної норми вживання; до категорії В – 16,3%, а до категорії С – 3,08%. Категорія А включала 4 ЛЗ (Cytoflavin, Isoprinosine, Immunovir-Zdorovye, Groprinosine), вартість 1 дози складала 134,3 UAH, що займає 80,6% загальної вартості витрат на фармакотерапію. Категорія В включала 5 ЛЗ (Inoseda, Gropivirine, Normomed, Novirin, Groprim), загальна вартість 1 дози 27,2 UAH (16.34%). В іншій категорії С – 4 ЛЗ (Groprinosine-Richter, Riboxin-Darnytsia, Riboxin, Riboxin-BCPP), вартість 1 дози – 5,14 UAH (3,08%).

На основі результатів VEN аналізу встановлено, що 7 ЛЗ (Isoprinosine, Groprinosine, Gropivirine, Normomed, Novirin, Groprim, Groprinosine-Richter) увійшли до категорії E. Категорія N включає 6 ЛЗ (Cytoflavin, Immunovir-Zdorovye, Inoseda, Riboxin-Darnytsia, Riboxin, Riboxin-BCPP). Жодного ЛЗ не включено до категорії V (vital). Досліджувані ЛЗ із часткою 54% (Isoprinosine, Groprinosine, Gropivirine, Normomed, Novirin, Groprim, Groprinosine-Richter) включено до фармакотерапії активованої герпесвірусної інфекції. Встановлено, що категорія N з часткою 68,4% включає другорядні ліки; категорія E – 31,6% необхідні ЛЗ (наприклад, Groprinosine), для категорії V – відсутні життєво необхідні ЛЗ. Ніша матриці зведеного аналізу A/N (63,5%) зайняла найвищий рейтинг у загальній вартості фармакотерапії (зокрема, Groprinosine/Riboxin), ніша A/E – 17,0% (зокрема, Groprinosine), ніша A/V – 0%. Ніша матриці B/E – 12,6% (зокрема, Groprim/Groprinosine); ніша B/V – 0% та ніша B/N – 3,75% відповідно (наприклад, Groprim/Riboxin). ЛЗ категорії C отримали такі показники: C/E – 2,00% (наприклад, Groprinosine-Richter/Groprinosine); C/N – 1,09%; C/V – 0%).

Імунопатологічний синдром активованої EBV-інфекції найчастіше траплявся у хворих на системні васкуліти (70,0%) та системний червоний вовчак (71,4%)[49].

Імунопатологічний гіперімунокомплексний синдром. За КФГ для фармакотерапії супроводу у хворих на САХ із гіперімунокомплексним синдромом було відібрано ЛЗ (корвітин), що має діагностичний АТС-код C05CX10 «Різні препарати», до складу якого входить кверцетин.

Для оцінки витрат на фармакотерапію супроводу імунопатологічного гіперімунокомплексного синдрому був проведений ABC-аналіз, VEN-аналіз, використаний Державний формуляр лікарських засобів, Національний перелік основних лікарських засобів з використанням принципів доказової медицини (докази ефективності, якості, безпечності, економічності, доступності).

Орієнтовна тривалість фармакотерапії супроводу в стаціонарних умовах (спеціалізовані ревматологічні відділення) становить 14-20 діб за умови підбору адекватної ефективної фармакотерапевтичної схеми лікування, поліпшення клінічних та лабораторних ознак захворювання. У зв'язку з поліморфним характером захворювання фармакотерапію завжди підбирають індивідуально. Фармакотерапія супроводу хворих на САХ проводиться на тлі базової терапії відповідно до клінічного протоколу надання медичної допомоги на підставі міжнародних та національних нормативних документів.

За результатами ABC аналізу за МНН Quercetin АТС-код C05CX до групи А (найдорожчі за ціною) було віднесено 77,4% призначень ЛЗ від загального показника призначень лікарів. До групи В було віднесено 20,9%, а до групи С – 1,69%. Аналіз групи А за кількістю лікарських призначень: один препарат (Lipoflavon), вартість одиниці дози становить 479,1 UAH (77,4% від загальної кількості витрат на лікування пацієнта. Аналіз групи В: один препарат (Corvitin), вартість одиниці дози якого становить 129,4 UAH (20,91%) витрат на фармакотерапію. Аналіз групи С: два препарати (Quercetinum, Quertin), загальна частка вартості по групі С становить 10,5 UAH за одиницю дози (1,69%) від загальних витрат на лікування.

Для фармакотерапії САХ із гіперімунокомплексним синдромом гранули займали 25,0% призначень лікарів, таблетки – 25,0%, ліофілізований порошок для приготування розчину для ін'єкцій – 50,0%. Досліджувані ЛЗ у 100% мають необмежений термін дії реєстраційних посвідчень. Ранжування виробників ЛЗ за МНН Quercetin АТС-код C05CX для фармакотерапії САХ із гіперімунокомплексним синдромом: Україна – 100%. За результатами VEN – аналізу ЛЗ за МНН Quercetin АТС-код C05C встановлено, що всі препарати (Lipoflavon, Corvitin, Quercetinum, Quertin) належать до групи N “Non - Essential”. До групи V «Vital» та E «Essential» не увійшло жодного ЛЗ. Досліджувані ЛЗ за МНН Quercetin АТС-код C05CX у 100% (Lipoflavon,

Corvitin, Quercetinum, Quertin) включають у фармакотерапію як Non - Essential (група N).

На підставі ABC/VEN аналізу за МНН Quercetin ATC-code C05CX було побудовано матрицю зведеного ABC/VEN аналізу. Проведені дослідження ЛЗ за МНН Quercetin ATC-code C05CX показали, що група N займає найвищі витрати за призначеннями лікарів на фармакотерапію (100%). Фінансові витрати за призначеннями лікарів на фармакотерапію САХ із гіперімунокомплексним синдромом (ніша матриці V та E) відсутні. Ніша матриці A/N (77,4%) Lipo flavon/ Lipo flavon має найбільший показник у схемах призначення лікарів та найвищі фінансові витрати. Ніші матриці A/V та A/E не мали жодних призначень лікарів та фінансових витрат на фармакотерапію. Ніша матриці B/N займає 20,9% призначень лікарів та фінансових витрат (наприклад, Corvitin/Corvitin). Ніші матриці B/V та B/E не мали жодних призначень лікарів у схемах фармакотерапії та фінансових витрат на фармакотерапію. Ніші матриці препаратів by INN Quercetin ATC-code C05CX за групою C: C/N – 1,69% (наприклад, Quercetinum, Quertin/Quercetinum, Quertin); C/N та C/E не мали жодних призначень лікарів та фінансових витрат на фармакотерапію супроводу.

Імунопатологічний гіперімунокомплексний синдром найчастіше зустрічався у хворих на системні васкуліти (86,7%), системний червоний вовчак (84,3%), псоріатична хвороба (73,0%).

Імунопатологічний кріоглобулінемічний синдром. Тяжкість імунозалежного процесу у хворих на САХ обумовлений наявністю в сироватці крові патологічних білків-кріоглобулінів та розвитком кріоглобулінемічного синдрому. Варіанти фармакотерапії різняться залежно від форми САХ. Важливо зазначити, що при лікуванні таких хворих імунна система пригнічується, а в 62,1% хворих можлива верифікація активованої EBV- чи HSV^{1/2}-інфекції – у 22,8% хворих, що потребує застосування відповідної противірусної терапії.

Для фармакотерапії хворих на САХ із кріоглобулінемічним синдромом були відібрані гепатопротектори, що мають діагностичний АТС-код: А «Засоби, що впливають на травну систему та метаболізм»; А16 «Інші агенти, що впливають на травну систему та метаболічні процеси», А16А «Інші агенти, що впливають на травну систему та метаболічні процеси», А16АА «Амінокислоти та їх похідні» з МНН Ademetonine. У якості гепатопротектору було запропоновано МНН Ademetonine А16АА02 у дозі 1000 мг двічі на день упродовж 21 дня. Ademetonine призначається як гепатопротектор при хворобах за МКХ-10: «В» – деякі інфекційні та паразитарні захворювання; «F» – психічні та поведінкові розлади; «K» – захворювання органів травлення; «O» – ускладнення вагітності, пологів. У МКХ-10 KB – це захворювання опорно-рухового апарату (клас XIII), де ідентифіковано 12 блоків. Наприклад, M30 – вузловий поліартеріїт та супутні захворювання; M31 – інші некротизуючі васкулопатії; M35 – інші системні ураження сполучної тканини.

За даними клініко-фармакологічного аналізу, найбільша частка препаратів для фармакотерапії KB (22,2%) має діагностичні коди АТС: А – «Препарати, що впливають на травну систему та метаболізм» та Н – «Препарати, що впливають на нервову систему». Для фармакотерапії KB із кріоглобулінемічним синдромом таблетки займають 57% призначень лікарів, ліофілізований порошок для розчину для ін'єкцій – 43%. Досліджувані препарати у 57% мають необмежену дію реєстраційних посвідчень. Рейтинг виробників досліджуваних препаратів: Україна – 43%; Італія – 57%.

Проведено ABC/VEN аналіз, що передбачає розподіл ліків за вартістю фармакотерапії та оцінку ефективності вживання ЛЗ у ЗОЗ.

Наступним етапом досліджень стало проведення ABC/VEN – аналізу, які передбачають розподіл ЛЗ за витратами на фармакотерапію та оцінку ефективності використання ЛЗ в умовах ЗОЗ (таблиця 11.3)

Як показали результати ABC – аналізу, до категорії А було віднесено ЛЗ, використання яких дорівнювало 80,0% від загального показника

застосування; до групи В – 15,0%, а до групи С – 5,0%. До категорії А увійшло 6 ЛЗ (зокрема, Нерабене), вартість яких за одиницю дози становить 28,2 грн, а це 82,2% від загальної кількості витрат на лікування пацієнта. До категорії В увійшло 3 ЛЗ (зокрема, Carsil) загальна вартість яких за одиницю дози становить – 4,74 грн (13,8%), а до категорії С – 1 ЛЗ (Darsil) вартістю – 1,37 грн за одиницю дози (4,00%).

Таблиця 11.3

ABC-VEN- аналіз ЛЗ за МНН Silymarin
за кодом A05B A03 для фармакотерапії СЧВ

№ з/п	VEN	Торгова назва ЛЗ	Вартість одиниці дози (грн)	Питома вага (%)	Доля кумулята (%)	Група ABC
1	Е	Нерабене	6,67	19,45	19,45	А
2	Е	Carsil forte	5,83	17,00	36,45	А
3	Е	Silibor max	5,35	15,60	52,05	А
4	Е	Fumart	4,38	12,77	64,82	А
5	Е	Legalon	3,05	8,89	73,71	А
6	Е	Силібор forte	2,91	8,48	82,19	А
Разом за групою А			28,19	82,19	-	6
1	Е	Carsil	1,93	5,62	87,81	В
2	Е	Silibor 35	1,41	4,11	91,92	В
3	Е	Triosil	1,40	4,08	96	В
Разом за групою В			4,74	13,81	-	3
Разом за групами АВ:			32,93	94,6	94,6	17
1	Е	Darsil	1,37	4,00	100,00	С
Разом за групою С:			1,37	4,00	-	1
Разом за групою ABC:			34,3	100	100	10

За результатами VEN - аналізу встановлено, що досліджувані ЛЗ належать до групи Е (100%). До груп V (життєво необхідні) та N (другорядні) та не увійшло жодного ЛЗ. На підставі проведених ABC/VEN - аналізу було розроблено матрицю зведеного ABC/VEN - аналізу (табл. 11.4)

Таблиця 11.4

**Матриця зведеного ABC/VEN – аналізу ЛЗ за INN Silymarin
за кодом A05B A03 для фармакотерапії СЧВ**

Група ЛЗ	ЛЗ	V		ЛЗ	E		ЛЗ	N	
		Призначення ЛЗ			Призначення ЛЗ			Призначення ЛЗ	
		грн	%		грн	%		грн.	%
A	-	-	-	6	28,19	82,19	-	-	-
B	-	-	-	3	4,74	13,81	-	-	-
C	-	-	-	1	1,37	4,00	-	-	-
Разом:	-	-	-	36	34,3	100	-	-	-

На ЛЗ за категорією E (зокрема, Нерабене) припадало найбільше витрат 100%, за групою N та за групою V – жодних витрат. Частка витрат, яка припадала на препарати: за категоріями A/E (82,19%) становила найбільший показник від загального показника призначення (зокрема, Нерабене); за категоріями B/E – 13,8%; за категоріями B/V та B/N – 0 %. Препарати за групою C мали відповідні показники: C/E – 4,00%; C/N – 0,6%; C/V – 0 %.

За результатами аналізу ABC, до категорії A входили ліки, вживання яких дорівнювало 80,3% від загальної кількості призначень лікаря; до категорії B – 14,7%, а до категорії C – 4,99%. Категорія A включала чотири препарати: Heptral (Lyophilized powder for solution for injection of 500 mg); Heptral (Lyophilized powder for solution for injection of 400 mg); Hepamethion; Heptral (Enteric tablets of 500 mg). Вартість однієї дози становить 465,55 грн, що займає 80,34% від загальної вартості фармакотерапії. Категорія B включала два препарати: Heptral (Enteric tablets of 400 mg) and Rehol. Вартість одиниці дози ЛЗ категорії B становила 80,05 UAN (14,68%). Один ЛЗ (Heptrart) увійшов до категорії C. Вартість одиниці дози становить 28,90 UAN з часткою 4,99% від загальної вартості витрат на фармакотерапію супроводу[50].

За результатами аналізу VEN було встановлено, що всі сім препаратів Heptral (Lyophilized powder for solution for injection of 500 mg); Heptral (Lyophilized powder for solution for injection of 400 mg); Hepamethion; Heptral (Enteric tablets of 500 mg); Heptral (Enteric tablets of 400 mg); Rehol; Hep-art увійшли в категорію E. Категорії V (vital) та N (non-essential) не мають жодного препарату. Отже, досліджувані ЛЗ у 100% (Heptral, Lyophilized powder for solution for injection of 500 mg; Heptral, Lyophilized powder for solution for injection of 400 mg; Hepamethion; Heptral, Enteric tablets of 500 mg; Heptral, Enteric tablets of 400 mg; Rehol; Hep-art) призначень лікарів включено як Essential (категорія E), що вказує на ранг ЛЗ для фармакотерапії КВ як необхідні. Категорія E отримала максимальну кількість лікарських призначень (100%).

Ніша матриці A/E має частку 80,3%, тобто найдорожчі ЛЗ є необхідними для фармакотерапії. Приклад ЛЗ: Heptral (Lyophilized powder for solution for injection of 500 mg) / Heptral (Enteric tablets of 500 mg). Ця ніша відповідає індикаторам загальних витрат на фармакотерапію згідно з лікарськими призначеннями. Ніші матриці A/V – 0% and A/N – 0%, тобто окремі найдорожчі ЛЗ не є життєво необхідними та не необхідніми. Ніша матриці B/E зайняла частку 14,7% та містила середньо дорогі та необхідні ЛЗ: Heptral (Enteric tablets of 400 mg) / Rehol. Ніша середньо дорогих та життєво необхідних ЛЗ порожня B / V – 0%, як і ніша середньо дорогих та необхідних ЛЗ B/N – 0%. Ніші матриці категорії C мали наступні індикатори витрат на фармакотерапію: C/E – 4,99% Heptral; C/N – 0%; C/V – 0%.

Найчастіше імунопатологічний кріоглобулінемічний синдром у хворих на САХ формувався у хворих на СЧВ (44,3%), СВ (46,7%)[51].

Таким чином, проведено клініко-фармакологічні, фармакоекономічні, маркетингові дослідження терапії супроводу імунопатологічних синдромів у хворих на САХ обґрунтовали актуальність та необхідність таких досліджень із визначенням терапії супроводу. На основі маркетингових досліджень ЛЗ для фармакотерапії за торговою назвою, виробником, лікарськими формами

та реєстраційними свідоцтвами виділені ефективні препарати з найменшою вартістю. За результатами проведених підрахунків встановлено, що найбільші витрати спостерігалися на препарати категорії V (Vital), що становило 63,73%, на категорію E (основні) – 36,27%. Розроблена матриця комбінованого аналізу ABC/VEN для препаратів INN щодо пріоритетності для фармакотерапії хворих на САХ. Проведено маркетингові дослідження ЛЗ за INN для фармакотерапії супроводу імунопатологічних синдромів у хворих на САХ за асортиментом, країнами-виробниками, лікарськими формами, реєстраційними посвідченнями; за кодом A05BA03 в порядку зменшення вартісного показника. Встановлена питома вага витрат використання основних ЛЗ для фармакотерапії супроводу імунопатологічних синдромів у хворих на САХ. За результатами VEN – аналізу доведено, що досліджувані ЛЗ належать до категорії E. На основі даних матриці зведеного ABC/VEN – аналізу встановлено, що найбільша частка витрат фармакотерапії супроводу імунопатологічних синдромів у хворих на САХ припадала на категорії A/E.

Висновки до розділу 11

Проведені комплексні фармакоекономічні, клініко-фармакологічні, маркетингові, документальні та нормативно-правові дослідження фармакотерапії супроводу хворих на САХ. Отримані результати дають можливість приймати адміністративні та управлінські рішення при визначенні фармакотерапії супроводу пацієнтів із САХ. Впровадження інформації в діяльність ЗОЗ про фармакоекономічні складові для фармакотерапії супроводу САХ забезпечить належну організацію порядку обігу лікарських засобів на етапах призначення, закупівлі, зберігання, обліку, контролю якості, транспортування, випуску, знищення, ліцензування ЛЗ відповідно до вимог чинного медичного та фармацевтичного законодавства в закладах охорони здоров'я.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях автора: [46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 261, 259].

РОЗДІЛ 12

РАЦІОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ СУПРОВОДУ ІМУНОПАТОЛОГІЧНИХ СИНДРОМІВ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНІ АУТОІМУННІ ХВОРОБИ

12.1 Імунні та імунозалежні показники ефективності комплексного лікування хворих на системні аутоімунні захворювання із активною фазою хронічної хламідійної інфекції

Проблема терапії хронічної хламідійної інфекції на сьогодні остаточно не вирішена через формування у хворих неадекватної та/або патологічної імунної відповіді на патоген, особливо у хворих із системними аутоімунними хворобами. Нами запропонована й апробована схема лікування із застосуванням антибіотикотерапії з використанням гатіфлоксацину, пробіотику флувіру. Гатіфлоксацин – антибіотик з групи фторхінолонів IV покоління; пригнічує ДНК-гірази (бере участь у реплікації бактерійної ДНК) і топоізомерази IV (фермент, який відіграє важливу роль у поділі хромосом при поділі бактерійної клітини). [102]. Флувір – 1 саше містить: 2,5 млрд життєздатних бактерій *Lactobacillus plantarum* LP01, 2,5 млрд життєздатних бактерій *Lactobacillus plantarum* LP02, 2,5 млрд життєздатних бактерій *Lactobacillus rhamnosus* LR04, 2,5 млрд життєздатних бактерій *Lactobacillus rhamnosus* LR05; 5 млрд життєздатних бактерій *Bifidobacterium lactis* BS01; допоміжні речовини.

Для лікування запропоновано три курси гатіфлоксацину по 200 мг 2 рази на день впродовж 10 днів із перервою у 20 днів, флувір – 1 саше (15 млрд.) три рази на день упродовж 3-х місяців. Окрім цього, пацієнти отримували препарати базисної терапії, симптоматичну терапію.

Важливим показником ефективної антибіотикотерапії є елімінація патогену. Тому, через 1 місяць після закінчення лікування були проведені дослідження щодо виявлення ДНК *C. trachomatis* з використанням методу ПЛР (таблиця 12.1).

Таблиця 12.1

Показники якісного виявлення специфічної ДНК *Chlamydia trachomatis* у слині, зішкрібках і крові хворих на САХ з активною фазою хронічної хламідійної інфекції ($M \pm m$)

Показники	Хворі на САХ із ДНК (+) <i>C. trachomatis</i> (n = 30)	
	до лікування	після лікування
Слина	3 (10,0%)	0
Зішкріб	30 (100%)	8 (10,0%)
Кров	1 (3,3%)	0

Як видно з поданих даних таблиці 12.1, після проведеного лікування ДНК *C. trachomatis* ідентифікувалася лише в 8 (26,7%) хворих, причому тільки в зішкрібках слизових урогенітального каналу.

Таким чином, обрана схема лікування виявила ефективність у 73,3% хворих на САХ з активною фазою хронічної хламідійної інфекції.

Таблиця 12.2

Особливості рівнів специфічних антихламідійних антитіл, їх авідності та гуморальних маркерів хламідійної інфекції у хворих в активній фазі хламідійної інфекції до та після лікування ($M \pm m$)

Показники		Здорові (n = 32)	Хворі на САХ <i>C. trachomatis</i> ДНК (+) (n = 30)	
			До лікування	Після лікування
IgM <i>C. trachomatis</i>	МО	$0,03 \pm 0,01$	$0,21 \pm 0,07^{**}$	$0,12 \pm 0,04$
IgA <i>C. trachomatis</i>	МО	$0,04 \pm 0,01$	$0,32 \pm 0,09^{**}$	$0,18 \pm 0,07^{*#}$
IgG <i>C. trachomatis</i>	МО	$0,55 \pm 0,13$	$3,60 \pm 1,22^{*}$	$2,80 \pm 0,68^{*}$
Низькоавідні АТ	%	$40,2 \pm 9,32$	$81,8 \pm 10,1^{*}$	$60,1 \pm 6,11^{#}$
MOMP	пг/мл	$0,07 \pm 0,01$	$0,48 \pm 0,16^{**}$	$0,21 \pm 0,05^{*#}$
HSP-60	пг/мл	$0,33 \pm 0,12$	$0,84 \pm 0,19^{*}$	$0,41 \pm 0,11^{#}$

Примітка:

- * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
- # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між хворими до та після лікування

Як видно з поданих даних таблиці 12.2, після проведеного лікування найбільш інтенсивно зменшився рівень специфічних IgA *C. trachomatis* (у

1,78 раза, $p < 0,01$), меншою мірою IgM *C. trachomatis* ($p > 0,05$). Концентрація IgG *C. trachomatis* після лікування мала тенденцію до зниження, однак залишалася вірогідно вищою ($2,80 \pm 0,68$ МО), ніж у здорових осіб ($0,55 \pm 0,13$ МО; $p < 0,05$). Рівень низькоавідних антитіл після лікування зменшився в 1,36 раза $60,1 \pm 6,11\%$ проти $81,8 \pm 10,1\%$ у хворих до лікування ($p < 0,05$). Вміст основного білку зовнішньої мембрани *C. trachomatis* (MOMP) у хворих після лікування зменшився у 2,29 раза (до лікування: $0,48 \pm 0,16$ пг/мл, після лікування: $0,21 \pm 0,05$ пг/мл; $p < 0,05$). Також знизився у 2,05 раза рівень HSP-60 (до лікування: $0,84 \pm 0,19$ пг/мл, після лікування: $0,41 \pm 0,11$ пг/мл, $p > 0,05$).

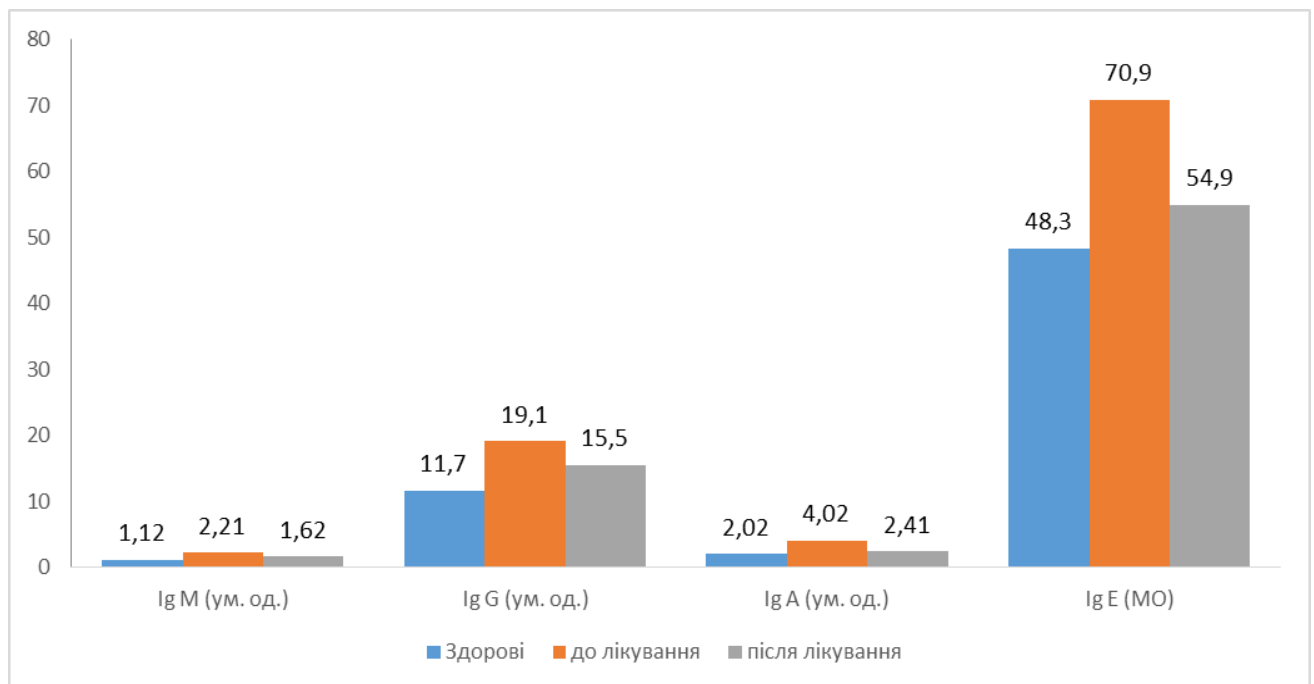


Рис. 12.1 Рівні імуноглобулінів класів IgM, IgG, IgA та IgE у сироватці крові хворих на системні васкуліти та ревматоїдний артрит з активною фазою хронічної хламідійної інфекції до та після лікування ($M \pm m$)

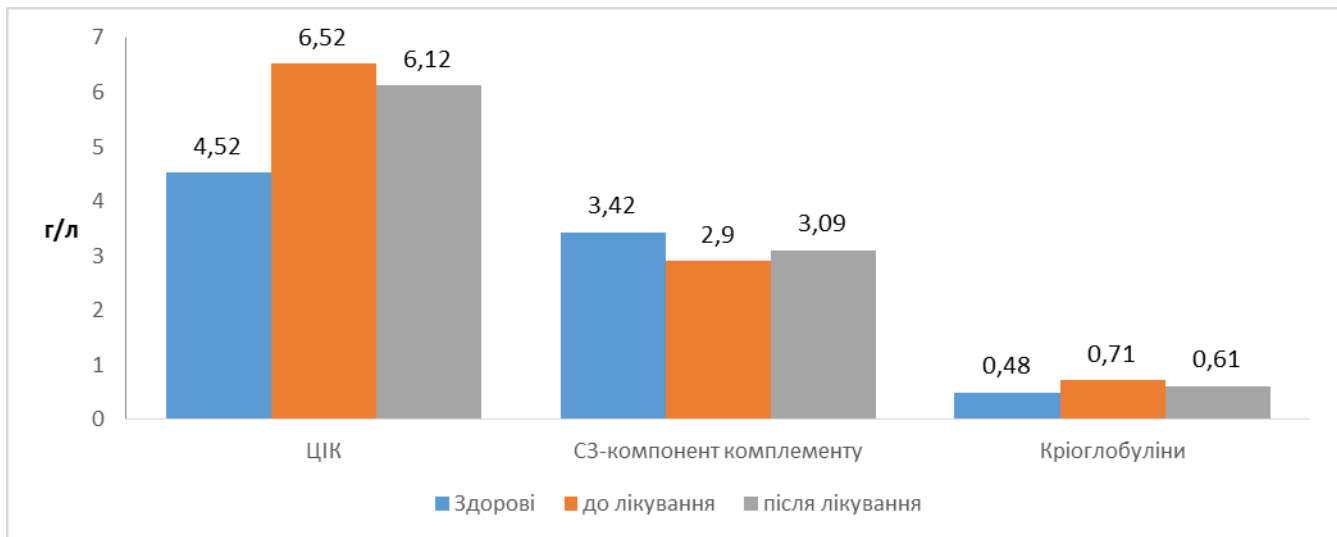


Рис. 12.2 Рівні циркулюючих імунних комплексів, С3-компоненту комплементу, кріоглобулінів у сироватці крові хворих на системні васкуліти та ревматоїдний артрит з активною фазою хронічної хламідійної інфекції до та після лікування ($M \pm m$)

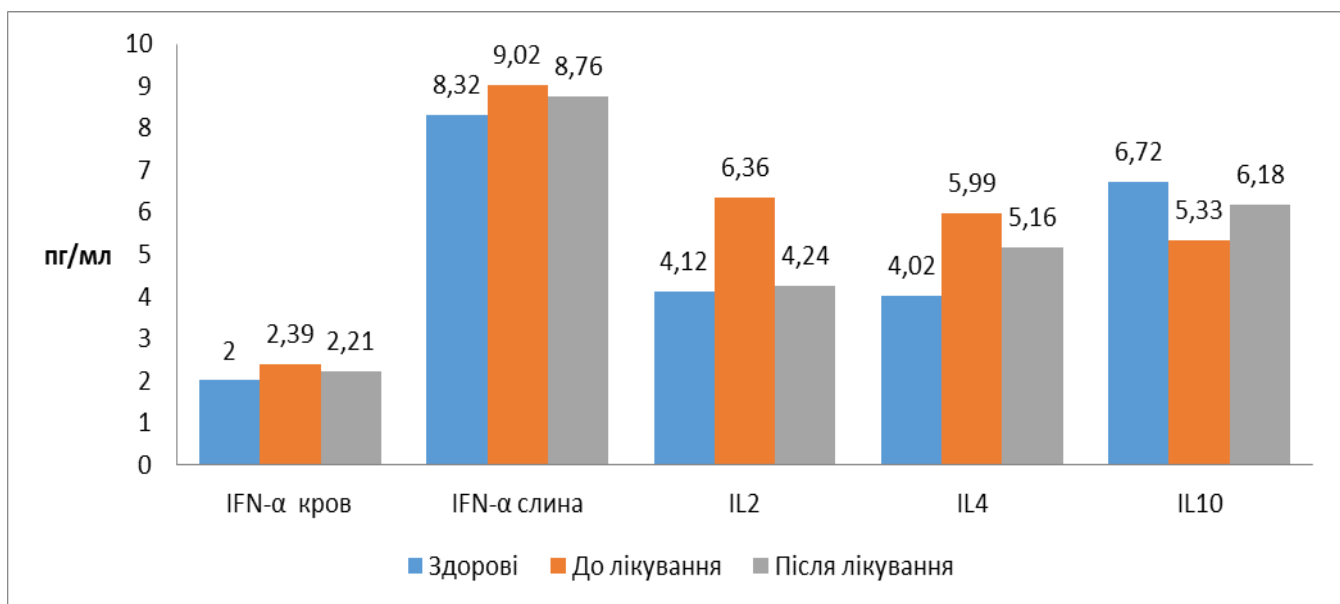


Рис. 12.3 Рівні IFN-α, IL2, IL4, IL10 у сироватці крові хворих на системні васкуліти та ревматоїдний артрит з активною фазою хронічної хламідійної інфекції до та після лікування ($M \pm m$)

Як видно з поданих даних (див. рис. 12.1, 12.2), концентрація IgM, IgG, IgE, ЦІК та кріоглобулінів після проведеного лікування мала тенденцію до зменшення; вміст С3-компоненту комплементу – до збільшення; вміст

IgA зменшився в 1,67 рази ($p < 0,05$). Концентрація IFN- α у крові і слині після лікування вірогідно не відрізнялася від показників хворих до лікування та здорових осіб ($p > 0,05$). Концентрація сироваткового IL2 зменшилася після лікування в 1,5 рази ($p < 0,05$). Рівень IL4 у хворих після лікування зменшився, а IL10 – збільшився в 1,2 рази і вірогідно не відрізнявся від показників здорових осіб ($p > 0,05$) (див. рис. 12.3).

Як видно з поданих даних (див. таб. 12.3), у хворих із РА та СВ з активною фазою хронічної хламідійної інфекції після проведеного лікування виявлена тенденція до зниження підвищеного числа CD4⁺-, CD8⁺-, CD3⁺HLA DR⁺- і CD19⁺-лімфоцитів, тенденція до нормалізації лімфоцитів із рецептором до IL2 та NK-клітин та зниження кількості регуляторних CD4⁺25⁺-лімфоцити, число яких у хворих до лікування ($5,02 \pm 1,01\%$) було вірогідно меншим, ніж у здорових, а після лікування збільшилося до $6,27 \pm 1,16\%$ ($p > 0,05$) [61].

Таблиця 12.3

Показники лімфограми та активізаційних маркерів лімфоцитів у здорових осіб та хворих на системний васкуліт і ревматоїдний артрит з активною фазою хронічної хламідійної інфекції ($M \pm m$)

Показники (%)	Здорові (n = 20)	Хворі <i>S. trachomatis</i> ДНК (+) (n = 30)	
		до лікування	після лікування
1	2	3	4
CD3 ⁺ -лімфоцити	$68,3 \pm 5,10$	$71,9 \pm 6,98$	$68,5 \pm 4,56$
CD3 ⁺ /4 ⁺ -лімфоцити	$36,3 \pm 3,26$	$41,8 \pm 3,91$	$40,1 \pm 3,54$
CD3 ⁺ /8 ⁺ -лімфоцити	$20,6 \pm 2,91$	$25,3 \pm 3,92$	$22,8 \pm 3,45$
CD19 ⁺ -лімфоцити	$11,7 \pm 2,67$	$14,3 \pm 2,44$	$13,1 \pm 2,78$
CD16 ⁺ /56 ⁺ -лімфоцити	$9,77 \pm 1,49$	$14,3 \pm 1,12^*$	$12,2 \pm 1,46$
CD25 ⁺ -лімфоцити	$9,50 \pm 1,47$	$12,3 \pm 2,24$	$11,8 \pm 1,65$
CD3 ⁺ HLA DR ⁺ -лімфоцити	$15,6 \pm 2,51$	$19,3 \pm 3,03$	$18,5 \pm 2,22$
CD4 ⁺ 25 ⁺ -лімфоцити	$8,29 \pm 1,09$	$6,02 \pm 1,01$	$6,27 \pm 1,16$

Примітка:

1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між хворими до та після лікування

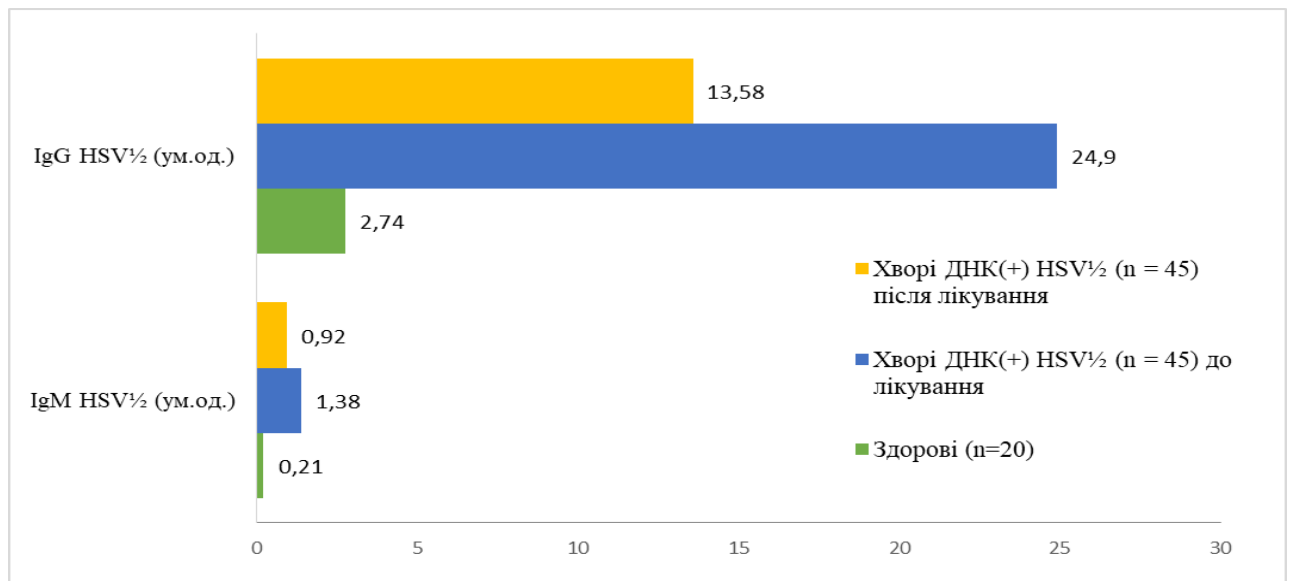
Таким чином, у хворих на системні васкуліти та ревматоїдний артрит з активною фазою хронічної хламідійної інфекції після лікування виявлено зменшення ($p<0,05$) загального сироваткового IgA (в 1,67 раза), IL2 (в 1,5 раза); тенденцію до нормалізації Т- і В-клітинної популяції і CD4⁺, CD8⁺-субпопуляцій лімфоцитів, NK-клітин, активованих і регуляторних клітин; зменшення сироваткового IL2 в 1,5 раза ($p<0,05$), що може вказувати на активізацію цитотоксичної антихламідійної активності, стимуляції антитілоутворення та зменшення напруженості реакцій аутоагресії. Інфектологічна та клініко-імунологічна ефективність лікування склала 86,7%.

12.2 Імунні та імунозалежні показники ефективності комплексного лікування хворих на системні аутоімунні захворювання в активній фазі хронічної HSV^{1/2} вірусної інфекції

Пацієнти, які брали участь у дослідженні отримували ацикловір у дозі 1600 мг 2 рази на день упродовж 21 дня у вигляді трьох курсів із перервою між курсами 1 місяць. Протівірусну терапію хворі отримували на тлі базової терапії САХ та супутньої терапії за винятком будь-яких імуноотропних ЛЗ. Імунологічні та молекулярно-генетичні дослідження проводили до лікування та після закінчення трьох курсів лікування ацикловіром. Дослідження ДНК HSV^{1/2} у трьох біологічних середовищах проводили через 1,5–2 місяці після закінчення лікування з метою уникнення хибнопозитивних результатів.

До лікування ДНК HSV^{1/2} методом ПЛР була ідентифікована в 87 (22,8%) хворих на САХ, з яких 45 хворих (14 – на СЧВ, 16 – на СВ, 9 – на РА, 6 – на ПХ) отримували на тлі комплексного лікування протівірусну терапію. Після лікування в жодного пацієнта ДНК HSV^{1/2} не виявлялась одночасно в трьох середовищах (крові, слині та зішкрібах); в 13 (28,9%)

хворих ДНК виявлялась у двох середовищах – у слині і/або в зішкрібі слизових/місця ураження.



Примітка:

1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між хворими до та після лікування

Рис. 12.4 Рівень специфічних IgM та IgG у сироватці крові хворих на системні аутоімунні хвороби з активною фазою хронічної HSV^{1/2}-інфекції до та після лікування ($M \pm m$)

У формуванні специфічного імунітету при герпесвірусній інфекції значну роль відіграють специфічні антитіла – імуноглобуліни IgM та IgG, які сприяють не тільки обмеженню інфекції, а й нейтралізації вірусу. IgG також підтримують інфекцію в латентному стані. З метою оцінки ролі IgM та IgG у формуванні специфічного імунітету при HSV^{1/2} було проведено визначення їхніх рівнів (рисунок 12.4.) [261, 263].

До лікування в сироватці крові хворих із САХ на тлі хронічної HSV^{1/2}-інфекції в активній фазі виявлено значне підвищення рівня IgG HSV^{1/2} ($p < 0,001$) та IgM HSV^{1/2} ($p < 0,01$) порівнюючи зі здоровими. Згідно з нашими

дослідженнями рівень IgM HSV $\frac{1}{2}$ у пацієнтів становив $1,38 \pm 0,18$ ум. од., а після лікування рівень специфічних імуноглобулінів вірогідно знизився у 1,50 раза ($0,92 \pm 0,12$ ум. од.; $p < 0,05$), проте не досягнув рівня здорових осіб. Рівень IgG HSV $\frac{1}{2}$ у хворих до лікування був вірогідно підвищений у 9,12 раза ($24,9 \pm 3,58$ ум. од.) порівнюючи зі здоровими особами, а після лікування його рівень знизився у 1,80 раза ($13,8 \pm 3,91$ ум. од., $p < 0,05$), проте також не досягав рівня здорових осіб. Рівень загального IgE в пацієнтів до лікування був вірогідно підвищений ($101,7 \pm 15,4$ МО/мл) порівнюючи з групою здорових осіб ($48,3 \pm 9,18$ МО/мл, $p < 0,01$). Після лікування рівень загального IgE у пацієнтів знизився у 1,25 раза ($81,4 \pm 8,46$ МО/мл, $p > 0,05$) порівнюючи з даними до лікування, що ймовірно пов'язано зі зменшенням інтенсивності гіперсенситивних реакцій.

Проведено визначення вмісту загальних циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), С3-компонента комплементу, кріоглобулінів, кріофібриногену у хворих з активною фазою хронічної HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції до та після лікування. Результати даного дослідження представлені в рисунку 12.5.

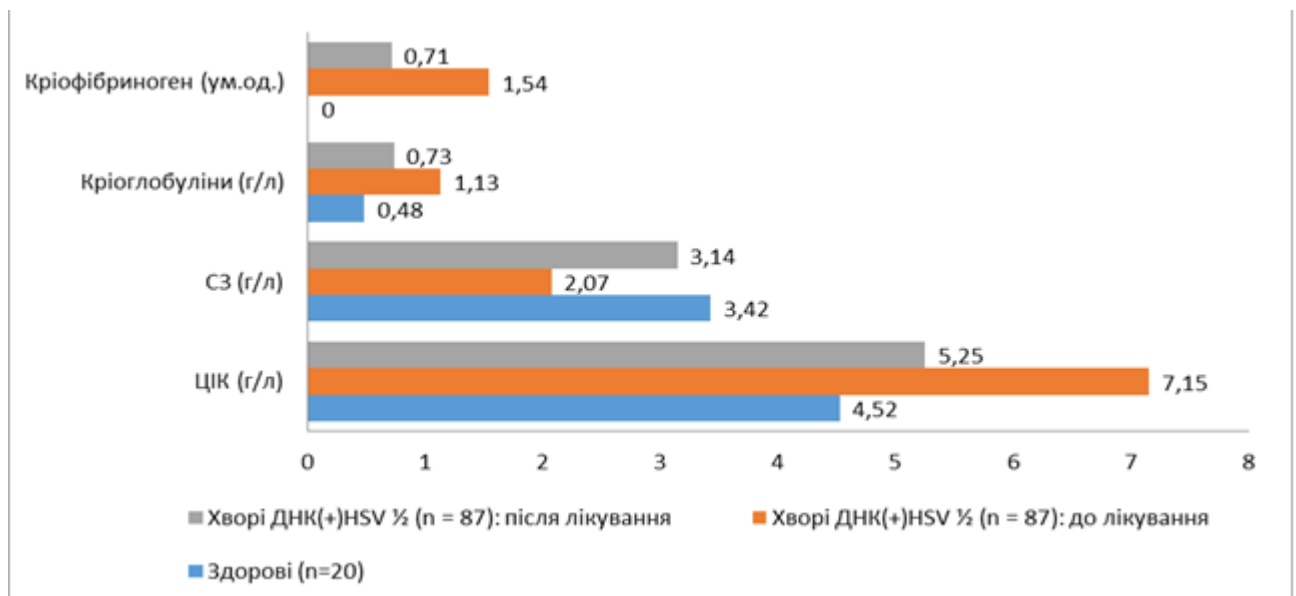


Рис. 12.5 Рівні циркулюючих імунних комплексів, С3-компонента комплементу, кріоглобулінів, кріофібриногену у хворих зі СЧВ, СВ, РА, ПХ з активною фазою хронічної HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції до та після лікування ($M \pm m$)

Рівень ЦІК знизився в 1,36 раза після лікування ($5,25 \pm 0,59$ г/л) порівнюючи з даними до лікування ($7,15 \pm 1,24$; $p > 0,05$). Концентрація С3-компонента комплементу, яка становила до лікування $2,07 \pm 0,64$ г/л, збільшилася в 1,52 раза після лікування ($3,14 \pm 0,58$ г/л, $p > 0,05$). Рівень кріоглобулінів після лікування зменшився в 1,54 раза ($0,73 \pm 0,16$ г/л; $p > 0,05$). У сироватці крові пацієнтів на САХ був виявлений також кріофібриноген. Після лікування рівень кріофібриногену достовірно знизився у 2,17 раза ($p < 0,05$).

У сироватці крові рівень ІФН- α до лікування був вірогідно підвищеним ($3,45 \pm 1,52$ пг/мл) порівнюючи з групою здорових осіб ($2,00 \pm 0,31$ пг/мл, $p < 0,05$), а після лікування він знизився у 1,44 раза ($2,40 \pm 0,79$ пг/мл, $p < 0,05$) порівнюючи з даними до лікування. У слині рівень ІФН- α після лікування достовірно знизився у 1,52 раза ($9,21 \pm 1,26$ пг/мл, $p < 0,05$) порівнюючи з даними до лікування (рисунок 12.6).

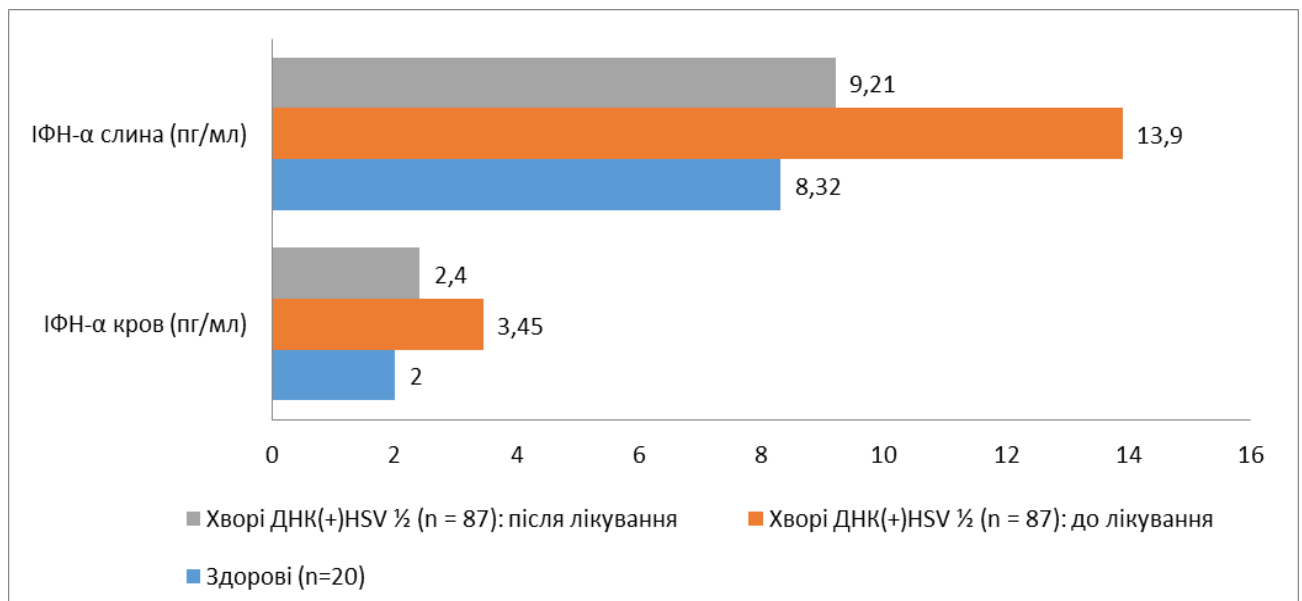


Рисунок 12.6. Рівні інтерферону альфа у хворих на системний червоним вовчак, системні васкуліти, ревматоїдний артрит, псоріатичну хворобу з активною фазою хронічної HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції до та після лікування ($M \pm m$)

Згідно поданих даних таблиці 12.4 встановлено, що у хворих на САХ з активною фазою HSV $\frac{1}{2}$ -інфекцією до лікування спостерігалось вірогідне

підвищення всіх досліджуваних популяцій та субпопуляцій лімфоцитів, за винятком CD4⁺25⁺-лімфоцитів, число яких до лікування було вірогідно низьким. Отримані результати показали, що підвищена до лікування кількість CD4⁺-лімфоцитів та CD8⁺-лімфоцитів після лікування зменшилися ($p > 0,05$). Після лікування спостерігалось також зниження CD16⁺/56⁺-лімфоцитів (у 1,31 раз, $p < 0,05$), CD3⁺HLADR⁺-лімфоцитів (в 1,36 раз, $p < 0,05$) та збільшення числа CD4⁺25⁺-лімфоцитів у 1,21 раз (до лікування – $5,82 \pm 0,87\%$, після лікування – $7,98 \pm 1,42\%$, $p < 0,05$).

Таблиця 12.4

Показники популяцій і субпопуляцій лімфоцитів та їх активізаційних маркерів у здорових осіб та хворих з активною фазою хронічної HSV^{1/2}-інфекції до та після лікування ($M \pm m$)

Показники (%)	Здорові (n = 20)	Хворі (n = 87):	
		до лікування	після лікування
CD3 ⁺ -лімфоцити	$68,3 \pm 5,10$	$77,5 \pm 5,12$	$69,5 \pm 8,87$
CD3 ⁺ /4 ⁺ -лімфоцити	$36,3 \pm 3,26$	$46,0 \pm 3,83^*$	$43,5 \pm 3,56$
CD3 ⁺ /8 ⁺ -лімфоцити	$20,6 \pm 2,91$	$32,2 \pm 2,11^*$	$26,7 \pm 2,06$
CD19 ⁺ – лімфоцити	$11,7 \pm 2,67$	$15,2 \pm 3,23$	$13,2 \pm 2,89$
CD16 ⁺ /56 ⁺ -лімфоцити	$9,77 \pm 1,49$	$15,9 \pm 1,45^*$	$12,2 \pm 1,16\#$
CD25 ⁺ – лімфоцити	$9,50 \pm 1,47$	$19,2 \pm 3,29^*$	$16,1 \pm 2,81$
CD3 ⁺ HLA DR ⁺ -лімфоцити	$15,6 \pm 2,51$	$24,9 \pm 2,23^*$	$18,4 \pm 1,29\#$
CD4 ⁺ 25 ⁺ -лімфоцити	$8,29 \pm 1,59$	$5,82 \pm 0,87^*$	$7,98 \pm 1,42\#$

Примітка:

1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між хворими до та після лікування

Таким чином, запропонована схема лікування ацикловіром (3 курси по 21-му дню упродовж 3-х місяців) сприяло зниженню рівня IgM HSV $\frac{1}{2}$ у 1,50 раза ($p<0,05$), IgG HSV $\frac{1}{2}$ – в 1,80 раза ($p<0,05$); загального IgE 1,25 раза ($p>0,05$), що ймовірно пов'язано зі зменшенням інтенсивності гіперсенситивних реакцій; вірогідне зниження рівня кріофібриногену (у 2,17 раза), ІФН- α у крові та слині (відповідно в 1,44 і 1,52 раза) та на тлі тенденції до збільшення рівня С3-компонента комплементу та зниження рівня циркулюючих імунних комплексів (у 1,36 раза, $p>0,05$) і кріоглобулінів (у 1,54 раза, $p>0,05$); зниження числа CD16 $^{+}$ /56 $^{+}$ -лімфоцитів (у 1,31 раза, $p<0,05$), CD3 $^{+}$ HLADR $^{+}$ -лімфоцитів (в 1,36 раза, $p<0,05$) та збільшення числа CD4 $^{+}$ 25 $^{+}$ -лімфоцитів у 1,21 раза ($p<0,05$). Зменшення реплікації HSV $\frac{1}{2}$ вірусів за результатами ідентифікації ДНК на 70,2% корелювали зі зменшенням концентрації α -інтерферну в крові і слині, числом натуральних кілерних клітин та активованих клітин CD3 $^{+}$ HLADR $^{+}$ -лімфоцитів та зниженням активності аутоімунних реакцій, на що вказувало вірогідне підвищення регуляторних CD4 $^{+}$ 25 $^{+}$ -лімфоцитів. Клініко-імунологічна ефективність лікування склала 71,2%.

12.3 Імунні та імунозалежні показники ефективності комплексного лікування хворих на системні аутоімунні захворювання з активною фазою хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції

Усім хворим на САХ в активній фазі хронічної EBV-інфекції на тлі базового лікування у якості противірусної терапії був призначений Інозин пранобекс (ІП) у дозі 50 мг/кг на добу упродовж 3-х місяців. Дослідження специфічних IgG, IgM, показників гуморального і клітинного імунітету, вміст інтерферону-альфа (ІФН- α) у крові проводили до лікування та після закінчення трьохмісячного курсу лікування інозин пронабексом. Молекулярно-генетичні дослідження хворим з EBV ДНК(+) були проведені до початку лікування та через 1,5–2 місяці після закінчення лікування.

Вказані пацієнти не отримували будь-яких імуноотропних засобів; потенційних нейротоксичних, гепатотоксичних засобів тощо.

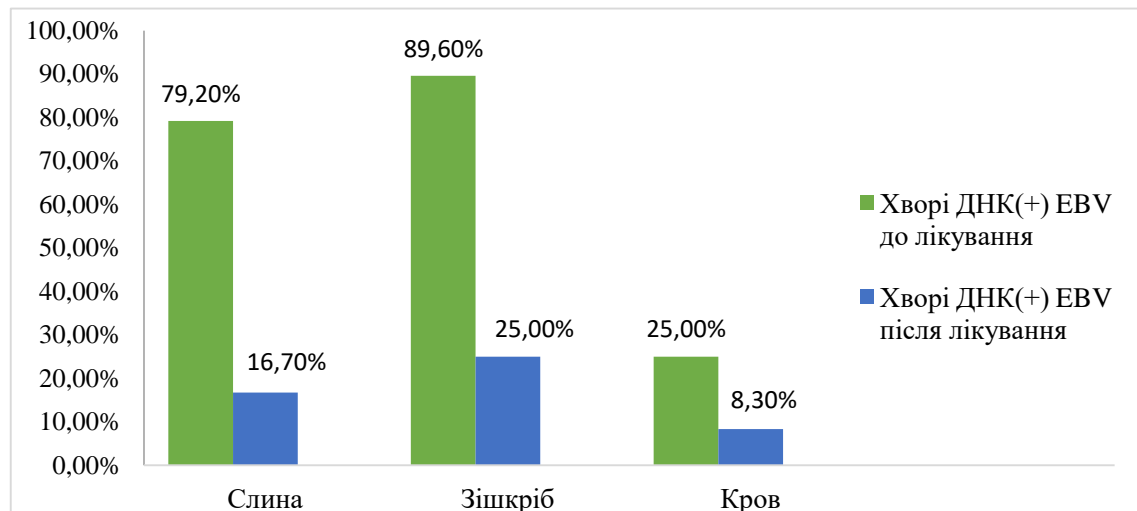


Рис. 12.7 Показники виявлення специфічної ДНК EBV у слині, зішкрібках слизової задньої стінки глотки і крові хворих з активною фазою хронічної EBV-інфекції до та після лікування

Проведені молекулярно-генетичні та серологічні дослідження пацієнтів САХ в активній фазі хронічної EBV-інфекції до та після лікування ІІ на тлі базової терапії (рис. 12.7) [48, 263]. Як видно з рисунку 12.7 після лікування ІІ число хворих із ДНК (+) EBV становило 13 осіб, тобто загалом зменшилося в 3,69 раза. Таким чином, протиінфекційна ефективність лікування склала 72,9%.

Таблиця 12.5

Рівень специфічних імуноглобулінів класів IgM VCA, IgG VCA та IgG EBNA у сироватці крові хворих з активною фазою хронічної EBV-інфекції, які отримували ІІ на тлі базової терапії порівнюючи зі здоровими особами ($M \pm m$)

Показники		Здорові (n = 20)	Хворі ДНК (+) EBV (n = 48)	
			До лікування	Після лікування
IgM VCA EBV	ум. од.	0,89±0,08	8,55±1,08***	5,23±0,86***#
IgG VCA EBV	ум. од.	31,2±3,45	312,9±25,1***	139,9±34,2***##
IgG EBNA EBV	ум. од.	17,9±2,59	202,7±31,2***	90,8±24,2***#

Примітка:

1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між здоровими та групами хворих до та після лікування

2. # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між хворими до та після лікування ІІ

Як видно з поданих даних таблиці 12.5 рівень IgM VCA EBV після лікування ІП зменшився в 1,65 раза ($p<0,05$), однак залишався більшим порівнюючи з даними здорових осіб ($p<0,05$). Концентрація IgG VCA EBV та IgG EBNA EBV після лікування ІП виявилася відповідно у 2,24 і 2,23 раза меншою, ніж до лікування й також залишалася вірогідно високою ($p<0,001$) порівнюючи зі здоровими особами.

Як видно з даних таблиці 12.6 експресія TLR9⁺CD123⁺ моноцитами після лікування вірогідно зменшилася в 1,70 раза ($p<0,05$) лімфоцитами в 1,93 ($p<0,01$) раза, однак залишалася вірогідно вищою ($p<0,001$) порівнюючи з контролем. Натомість, рівень експресії TLR9⁺CD123⁺ гранулоцитами мав лише тенденцію до зменшення ($p>0,05$).

Таблиця 12.6

Показники експресії TLR9⁺ моноцитами, лімфоцитами і гранулоцитами периферійної крові хворих на системні аутоімунні хвороби з активною фазою хронічної EBV-інфекції до та після лікування препаратом інозин пронабекс ($M \pm m$)

Показники (%)		Здорові (n = 20)	Хворі з ДНК (+) EBV (n =48)	
			До лікування	Після лікування
TLR9 ⁺ CD123 ⁺	моноцити	0,03±0,01	0,17±0,03***	0,10±0,03***#
	лімфоцити	0,80±0,12	3,35±0,60***^^	1,74±0,70***##
	гранулоцити	0,014±0,002	0,025± 0,015	0,019±0,009

Примітка:

1. *– $p<0,05$; **– $p<0,01$; *** – $p<0,001$ – вірогідна різниця між здоровими та групами хворих до та після лікування

2. # – $p<0,05$; ## – $p<0,01$; ### – $p<0,001$ – вірогідна різниця між хворими до та після лікування ІП

Як видно з поданих даних таблиці (табл. 12.7). після проведеного лікування, рівень прозапальної miR-155 вірогідно ($p<0,05$) зменшувався у 1,40 раза та залишався більшим порівнюючи з контролем ($p<0,01$). Відомо,

що надекспресія miR-155 виявляє противірусний вплив. Рівень антизапальної miR-146a вірогідно підвищувався у 2,25 раза ($p<0,01$), однак залишався вірогідно меншим, порівнюючи з показниками здорових осіб ($p<0,05$), що може вказувати на посилення противірусного захисту через активацію гуморальної ланки вродженого імунітету [307]. Що стосується miR EBV BART-13 і BART-15, їх експресія після лікування вірогідно ($p<0,05$) зменшилася відповідно в 1,74 та 1,56 раза, що також підтверджує ефективність противірусного лікування інозин пранабексом.

Таблиця 12.7

**Рівні miR-146a, miR-155 у хворих на системні аутоімунні хвороби з
активною фазою хронічної EBV-інфекції до та після лікування
препаратом інозин пронабекс ($M \pm m$)**

Показники (ум. од: U/6)	Здорові (n = 20)	Хворі з ДНК (+) EBV (n = 48)	
		До лікування	Після лікування
miR-155	0,04±0,01	0,14±0,02*	0,10±0,01*##
miR-146a	0,18±0,01	0,04±0,015*	0,09±0,01**#
BART-13*10 ⁶	0,00(0,00, 0,01)	7,01(0,05; 53,52)***	4,07 (0,03; 35,22)**#
BART-15*10 ⁶	0,00(0,00, 0,00)	0,56 (0,01; 6,33)***	0,36 (0,008; 4,03)*#

Результати аналізу в досліджуваних групах протестовані відносно оцінки нормальності статистичного розподілу показників (U/6) і представлено в умовних одиницях (ум. од).

Примітка:

1. * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$ – вірогідна різниця між здоровими та групами хворих до та після лікування
2. # – $p<0,05$; ## – $p<0,01$; ### – $p<0,001$ – вірогідна різниця між хворими до та після лікування ПІ

Як видно з поданих даних таблиці табл. 12.8 після проведеного лікування число Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій (Т-хелперів та Т-цитотоксичних лімфоцитів) мало тенденцію до зниження, однак виявилось дещо більшим, порівнюючи з показниками здорових осіб ($p>0,05$). Кількість

CD19⁺-лімфоцитів після лікування вірогідно зменшилася в 1,57 раза (до лікування – 19,2±2,12%, після лікування – 12,2±2,43%, $p<0,05$). Кількість CD16⁺/56⁺-лімфоцитів після лікування також зменшилася в 1,30 раза ($p>0,05$). Після лікування мала тенденцію до зменшення в 1,33 раза кількість регуляторних клітин (CD4⁺/25⁺-лімфоцитів), лімфоцитів із рецептором до ІЛ-2 (CD25⁺) та CD3⁺HLADR⁺-лімфоцитів ($p<0,05$), що може вказувати на гальмування антитілозалежної та клітиннозалежної аутоагресії[54].

Таблиця 12.8

Показники популяційного та субпопуляційного складу лімфоцитів у здорових осіб та хворих на системні аутоімунні хвороби з активною фазою хронічної EBV-інфекції до та після лікування препаратом інозин пронабекс (M ± m)

Показники (%)	Здорові (n = 20)	Хворі з ДНК (+) EBV (n = 48)	
		До лікування	Після лікування
CD3 ⁺ -лімфоцити	68,3 ± 5,10	74,5 ± 5,12	72,9 ± 3,12
CD3 ⁺ /4-лімфоцити	36,3 ± 3,26	45,0 ± 5,64	43,7 ± 3,05
CD3 ⁺ /8 ⁺ -лімфоцити	20,6 ± 3,91	29,7 ± 2,45*	23,5 ± 2,21
CD19 ⁺ -лімфоцити	11,7 ± 1,67	19,2 ± 2,12*	12,2 ± 2,43#
CD16 ⁺ /56 ⁺ -лімфоцити	9,77 ± 1,49	16,5 ± 1,67*	12,8 ± 1,89
CD25 ⁺ -лімфоцити	9,15 ± 2,09	20,2 ± 3,29*	15,3 ± 2,76*
CD3 ⁺ HLA DR ⁺ -лімфоцити	15,1 ± 1,17	28,1 ± 3,46*	20,9 ± 1,46*
CD4 ⁺ /25 ⁺ -лімфоцити	8,29 ± 1,08	13,2 ± 2,16*	9,9 ± 1,96

Примітка:

1. * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$ – вірогідна різниця між здоровими та групами хворих до та після лікування
2. # – $p<0,05$; ## – $p<0,01$; ### – $p<0,001$ – вірогідна різниця між хворими до та після лікування ІІІ

Як видно з поданих даних таблиці 12.9, після проведеного лікування вміст IgM, Ig G, IgA мав тенденцію до зменшення та вірогідно не відрізнявся від показників здорових осіб ($p>0,05$). Концентрація IgE зменшилась у 1,15 раза, однак залишалася вірогідно більшою, порівнюючи зі здоровими особами ($p<0,05$). Концентрація ІФН-α після лікування як у крові

(5,22±0,71 пк/мл), так і в слині (11,1±0,98 пк/мл) зменшилася відповідно в 1,38 і 1,46 рази ($p<0,05$).

Після проведеного лікування вірогідно зменшилися титри специфічних EBV-антитіл у середньому в 1,9 рази; ЦІК у – 1,21 рази, кріоглобуліни – в 1,92 рази, а концентрація С3-компоненту комплементу збільшилась у 2,02 рази (рис. 12.8). Після лікування зменшилися концентрація ІФН- α як у крові, так і в слині відповідно в 1,38 і 1,46 рази ($p<0,05$); число CD3⁺HLADR⁺-лімфоцитів в 1,57 рази ($p<0,05$) [48]. Отже, застосування інозину пронабекс у хворих із САХ на тлі хронічної EBV-інфекції в активній фазі упродовж 3-х місяців сприяло стабілізації порушених клітинних та гуморальних механізмів імунної системи й посиленню противірусного захисту на тлі зменшення активності аутоагресії. Клініко-імунологічна ефективність лікування склала 72,9%.

Таблиця 12.9

Рівні імуноглобулінів класів М, -G, -А та –Е та інтерферону альфа в здорових осіб та хворих на системні захворювання сполучної тканини з активною фазою хронічної EBV-інфекції до та після лікування (М ± m)

Показники		Одиниці виміру	Здорові (n = 20)	ДНК(+) EBV (n = 144)	
				До лікування	Після лікування
Ig	М	г/л.	1,12 ± 0,31	1,98 ± 0,44	1,48 ± 0,22
	G	г/л	11,7 ± 2,24	16,6 ± 2,34*	15,1 ± 2,69
	A	г/л	2,02 ± 0,38	2,75 ± 0,98	2,35 ± 0,43
	E	МО/мл	48,3 ± 9,18	99,8 ± 8,54*	86,8 ± 6,74*
ІФН- α	кров	пк/мл	4,02 ± 1,08	7,21 ± 1,08*	5,22 ± 0,71*^
	слина	пк/мл	8,32 ± 1,28	16,2 ± 2,29*	11,1 ± 0,98^

Примітка:

1. * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$ – вірогідна різниця між здоровими та групами хворих до та після лікування
2. # – $p<0,05$; ## – $p<0,01$; ### – $p<0,001$ – вірогідна різниця між хворими до та після лікування ІІІ

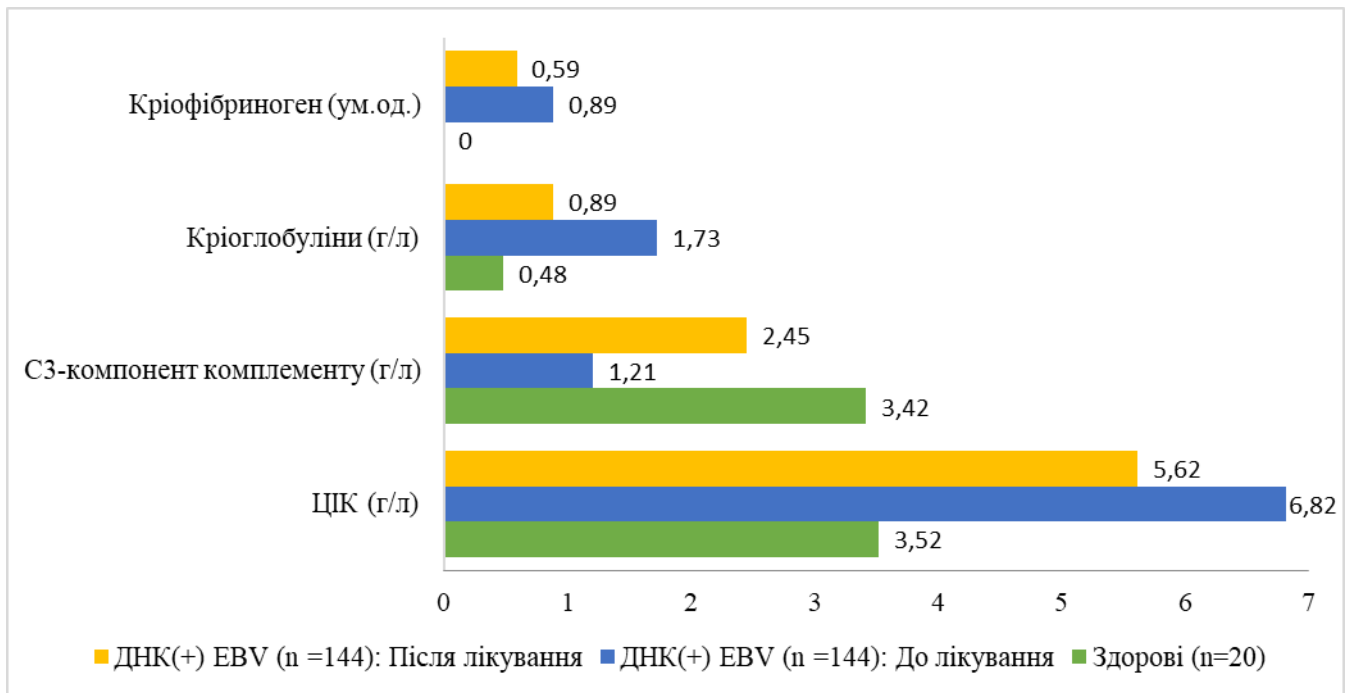


Рис. 12.8 Вміст циркулюючих імунних, комплексів, С3-компонента комплементу, кріоглобулінів, кріофібриногену в здорових осіб та хворих на системні захворювання сполучної тканини з активною фазою хронічної EBV-інфекції до та після лікування ($M \pm m$)

12.4 Імунні та імунозалежні показники ефективності комплексного лікування хворих на системні аутоімунні захворювання з гіперімунокомплексним синдромом

Загальновідомо, що пригнічення захоплюючої здатності фагоцитів або відсутність її активації є сприятливим чинником формування гіперімунокомплексного синдрому, тому корекція фагоцитарнозалежних процесів може бути перспективною у лікуванні гіперімунокомплексемії. Окрім того, необхідно пам'ятати, що ЦК елімінуються шляхом фагоцитозу через селезінку, легені, нирки й печінку [318, 414]. Тому, основним завданням лікуючих лікарів являється контроль функції вказаних органів та систем[264].

Запропонована й апробована схема лікування з використанням корвітину й гепатопротектору (гепабене) на тлі базової терапії. Пацієнти

отримували препарат Корвітин (Кверцетин) у дозі 50 мг на 50 мл ізотонічного розчину хлористого натрію внутрішньовенно краплинно через день №10; гепабене – по 1 капсулі 3 рази на день упродовж одного місяця[33].

Корвітин – кверцетин, що входить до складу препарату, має властивості модулятора активності різних ферментів, що беруть участь у деградації фосфоліпідів, гальмує синтез лейкотрієнів LTC₄ і LTB₄; підвищує рівень оксиду азоту в ендотеліальних клітинах, знижує вироблення цитотоксичного супероксид-аніона, нормалізує субпопуляційний склад лімфоцитів і знижує рівень їх активації; гальмує продукцію прозапальних ІЛ-1b, ІЛ-8 цитокінів, посилює репаративні процеси; нормалізує церебральну гемодинаміку.

Гепабене – комбінований препарат рослинного походження (діючі речовини: екстракт сухої трави рутки лікарської (*Fumaria officinalis*), екстракт сухих плодів розторопші плямистої (*Silybum marianum*). У тяжких випадках та у хворих, резистентних до рекомендованого лікування проводився плазмаферез.

Проведений аналіз вмісту ЦІК у сироватці крові до та після лікування (рисунок 12.9).

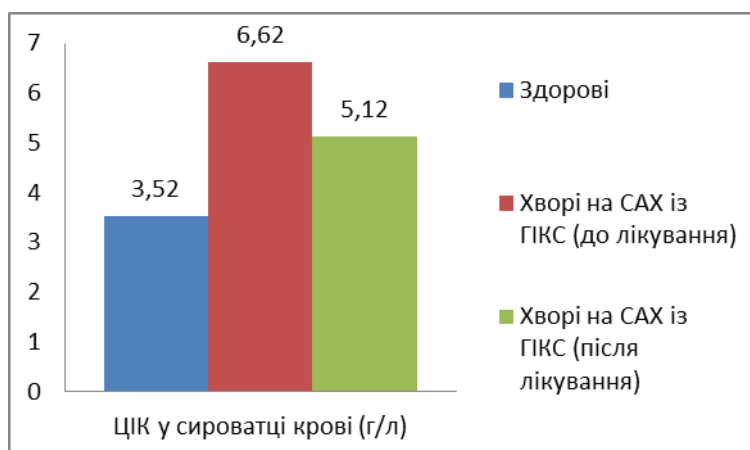


Рис. 12.9 Динаміка вмісту ЦІК у сироватці крові до та після лікування

Як видно з поданих даних рис. 12.9, рівень ЦІК після лікування зменшився у 1,29 раза ($p < 0,05$).

Як видно з поданих даних таблиці 12.10 вміст протизапальної miR-146a після лікування підвищився в 1,25 раза, а прозапальної miR-155 зменшився у 1,33 раза ($p < 0,05$).

Таблиця 12.10

Рівні miR-146a, -155 у здорових осіб та хворих на системні аутоімунні хвороби з гіперімунокомплексним синдромом до та після лікування ($M \pm m$)

Показники (ум.од: U/6)	Здорові (n = 20)	Базисна терапія + корвітин (n = 34)	
		До лікування	Після лікування
miR-155	0,04±0,01	0,10±0,01*	0,07±0,01*#
miR-146a	0,18±0,02	0,12±0,015*	0,16±0,01#

Примітка:

1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ вірогідна різниця між хворими до та після лікування

Таблиця 12.11

Показники фагоцитарної та оксидної активності нейтрофілів і моноцитів периферійної крові хворих на системні аутоімунні хвороби з гіперімунокомплексним синдромом, які отримували в комплексній схемі лікування корвітин ($M \pm m$)

Показники (%)	Здорові (n = 20)	Базисна терапія + корвітин (n = 34)	
		До лікування	Після лікування
ФПН сп.	5,70 ± 0,48	4,03 ± 0,66*	4,92 ± 0,96
ФПН ст. (E. coli)	90,0 ± 8,34	77,0 ± 5,65	82,7 ± 4,23
ФПМ сп.	8,80 ± 1,86	9,08 ± 2,16	8,82 ± 2,19
ФПМ ст. (E. coli)	81,0 ± 8,12	61,5 ± 5,43*	72,4 ± 3,37
ОВН сп.	7,14 ± 2,21	13,7 ± 2,05*	9,28 ± 1,81
ОВН ст. (E. coli)	91,5 ± 5,51	82,1 ± 6,23	87,5 ± 4,65
ОВМ сп.	4,92 ± 1,54	2,92 ± 1,19	3,42 ± 1,19
ОВМ ст. (E. coli)	68,7 ± 5,32	60,9 ± 8,54	64,9 ± 6,54

Примітка:

1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ вірогідна різниця між хворими до та після лікування

У хворих після лікування виявлено збільшення в 1,21 раза стимульованої захоплюючої здатності моноцитів ($61,5 \pm 5,43\%$ – до лікування, $74,4 \pm 3,37\%$ – після лікування, $p > 0,05$), зменшення в 1,48 раза спонтанної оксидної здатності нейтрофілів (до лікування – $13,7 \pm 2,05\%$, після лікування – $9,28 \pm 1,81\%$; $p < 0,05$) (таблиця 12.11).

Як видно з поданих даних таблиці 12.12, відносна кількість Т-клітин, Т-цитотоксичних лімфоцитів вірогідно не змінилася після лікування ($p > 0,05$). Найбільш яскраво ці зміни можна було спостерігати на прикладі зменшення в 1,20 раза ($p < 0,05$) числа $CD3^+/4^+$ -лімфоцитів, в 1,51 раза ($p < 0,05$) числа $CD25^+$ -лімфоцитів, в 1,28 раза ($p < 0,05$) – кількості $CD3^+HLADR^+$ -лімфоцитів та збільшення у 1,76 раза ($p < 0,05$) числа регуляторних $CD4^+/25^+$ -лімфоцитів. Кількість В-лімфоцитів у хворих мала тенденцію до зменшення ($p > 0,05$). Вміст $CD16^+/56^+$ -лімфоцитів у хворих після лікування практично не змінився ($p > 0,05$).

Таблиця 12.12

Популяційний і субпопуляційний склад лімфоцитів та активованих лімфоцитів крові у хворих на системні аутоімунні хвороби на тлі гіперімунокомплексемії до та після лікування з використанням корвітину ($M \pm m$)

Показники (%)	Здорові (n=20)	Базова терапія + корвітин (n=34)	
		до лікування	після лікування
$CD3^+$ -лімфоцити	$68,3 \pm 5,10$	$61,0 \pm 3,78$	$62,0 \pm 4,67$
$CD3^+/4^+$ -лімфоцити	$36,3 \pm 3,26$	$44,1 \pm 2,35^*$	$36,7 \pm 1,12\#$
$CD3^+/8^+$ -лімфоцити	$20,6 \pm 2,91$	$19,5 \pm 2,98$	$22,5 \pm 2,98$
$CD19^+$ -лімфоцити	$11,7 \pm 2,67$	$16,7 \pm 2,03^*$	$15,2 \pm 2,12^*$
$CD16^+/56^+$ -лімфоцити	$9,77 \pm 1,49$	$14,7 \pm 3,02$	$11,8 \pm 2,13$
$CD25^+$ -лімфоцити	$9,15 \pm 2,09$	$14,2 \pm 2,13^*$	$9,42 \pm 1,03\#$
$CD3^+HLA\ DR^+$ -лімфоцити	$15,1 \pm 1,17$	$23,5 \pm 2,21^{*\wedge}$	$18,4 \pm 1,16\#$
$CD4^+/25^+$ -лімфоцити	$8,29 \pm 1,09$	$4,32 \pm 1,18^*$	$7,59 \pm 1,12\#$

Примітка:

1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ вірогідна різниця порівнюючи з контролем
2. # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ вірогідна різниця між хворими до та після лікування

Таким чином, застосування корвітину та гепабене на тлі базової терапії у хворих на САХ із гіперімунокомплексним синдромом сприяло: зменшенню в 1,29 раза ($p < 0,05$) рівня ЦІК; зниженню прозапальної *miR-155* в 1,43 раза ($p < 0,05$), збільшення в 1,21 раза стимульованої захоплюючої здатності моноцитів, зменшення в 1,48 раза спонтанної оксидної здатності нейтрофілів ($p > 0,05$); зменшення в 1,20 раза ($p < 0,05$) числа $CD3^+/4^+$ -лімфоцитів, в 1,51 раза ($p < 0,05$) числа $CD25^+$ -лімфоцитів, в 1,28 раза ($p < 0,05$) – кількості $CD3^+HLADR^+$ -лімфоцитів та збільшення у 1,76 раза ($p < 0,05$) числа регуляторних $CD4^+/25^+$ -лімфоцитів. Вказані позитивні зміни фагоцитарної активності сприяли формуванню більш адекватної фагоцитарної здатності моноцитів і нейтрофілів, пригніченню активності запальних та аутоімунних реакцій у пацієнтів із САХ із гіперімунокомплексним синдромом. Клініко-імунологічна ефективність лікування склала 72,8 %.

Запропонована й апробована схема лікування з використанням корвітину й гепатопротектору (гепабене) на тлі базової терапії сприяла пригніченню активності запальних реакцій (зменшення числа $CD25^+$ -лімфоцитів у 1,51 раза, $CD3^+HLADR^+$ -лімфоцитів – в 1,28 раза), ступеню аутоагресії (збільшення кількості $CD4^+/25^+$ -лімфоцитів – в 1,76 раза) за гуморальним типом (зменшення числа $CD3^+/4^+$ -лімфоцитів – в 1, 20 раза).

12.5 Імунні та імунозалежні показники ефективності комплексного лікування хворих на системні аутоімунні захворювання з кріоглобулінемічним синдромом

Лікування кріоглобулінемічного синдрому (КГС) залишається складним завданням через серйозні специфічні ураження органів-мішеней і іноді загрозливих для життя проявів. При вторинній кріоглобулінемії лікування основного захворювання має вирішальне значення. При КГС на тлі

змішаної кріоглобулінемії, стратегія лікування базується на застосуванні противірусної, протизапальної та імуносупресивної терапії[42].

У зв'язку з цим, нами запропонована й апробована схема лікування з використанням гепатопротекторів, противірусної терапії на тлі базової та супутньої терапії з метою лікування основного й супутніх захворювань. Схема лікування була такою: гептрал внутрішньовенно один раз на день, усього 10 ін'єкцій, три курси через 20 днів упродовж 3-х місяців; за показами противірусна терапія (ацикловір у дозі 1000 мг 2 рази на день упродовж 21 дня у вигляді трьох курсів із перервою між курсами 1 місяць при HSV^{1/2}-інфекції або інозин пронабекс у дозі 50 мг/кг на добу упродовж 3-х місяців при EBV-інфекції). При комбінованій інфекції (EBV-інфекція+ HSV^{1/2}-інфекція) рекомендовано упродовж перших 21 дня застосування ацикорвіру та інозин пронабексу у відповідних дозах, з подальшим прийманням інозин пронабексу до 3-х місяців). Гептрал (містить деметіонін – похідне амінокислоти метіоніна) вводився внутрішньовенно один раз на день, усього 10 ін'єкцій. Гепабене – комбінований препарат рослинного походження з діючими речовинами: екстракт сухої трави рутки лікарської, екстракт сухих плодів розторопші плямистої[262].

Дослідну групу склали 43 хворих на САХ (11 пацієнтів зі СЧВ, 15 – зі СВ, 9 – з РА, 8 – з ПХ), яким до та після лікування проведені клінічні та імунологічні дослідження.

Після проведеного лікування спостерігалось зниження концентрації кріоглобулінів у 1,71 раза (до лікування $1,68 \pm 0,33$ г/л, після лікування – $0,98 \pm 0,28$ г/л).

Таблиця 12.13

Рівні експресії miR-146a, miR-155, у сироватці крові здорових осіб та хворих на системні захворювання сполучної тканини з криоглобулінемічним синдромом до та після комплексного лікування ($M \pm m$)

Показники (ум. од: U/6)	Здорові (n = 20)	Хворі на САХ із КГС (n = 43)	
		До лікування	Після лікування
miR-155	0,04±0,01	0,13±0,02**	0,09±0,015*
miR-146a	0,18±0,02	0,09±0,02*	0,12±0,02*

Результати аналізу в досліджуваних групах протестовані відносно оцінки нормальності статистичного розподілу показників (U/6) і представлено в умовних одиницях (ум. од).

Примітка:

- 1.* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – достовірна різниця порівнюючи з контролем
- 2.^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,001$ – достовірна різниця між підгрупами хворих до та після лікування

Як видно з поданих даних таблиці 12.13 після проведеного лікування експресія антизапальної miR-146a вірогідно підвищувалася в 1,33 раза ($p < 0,05$), однак залишалася вірогідно меншою порівнюючи з показниками здорових осіб ($p < 0,05$), що може вказувати на посилення протівірусного захисту через активацію гуморальної ланки вродженого імунітету, зниження запальних реакцій. Рівень експресії прозапальної miR-155 після лікування також вірогідно ($p < 0,05$) зменшувався у 1,44 раза та залишався більшим порівнюючи з контролем ($p < 0,05$). Відомо, що збільшена експресія miR-155 також виявляє протівірусний вплив.

Таблиця 12.14

Показники фагоцитарної та оксидної активності нейтрофілів і моноцитів периферичної крові здорових осіб та хворих на системні хвороби сполучної тканини з кріоглобулінемічним синдромом до та після лікування ($M \pm m$)

Показники (%)	Здорові (n = 20)	Хворі кріо (+) (n = 43)	
		До лікування	Після лікування
ФПН сп.	5,70 ± 0,48	4,93 ± 0,36	5,15 ± 0,55
ФПН ст. (E. coli)	90,0 ± 8,34	78,9 ± 4,65	84,0 ± 5,22
ФПМ сп.	8,80 ± 1,86	4,68 ± 0,78*	6,96 ± 1,06
ФПМ ст. (E. coli)	81,0 ± 8,12	62,8 ± 4,33*	74,0 ± 3,84
ОВН сп.	7,14 ± 2,21	13,7 ± 2,45*	8,42 ± 1,04#
ОВН ст. (E. coli)	91,5 ± 5,51	99,8 ± 3,56	91,0 ± 2,71#
ОВМ сп.	4,92 ± 1,54	5,72 ± 1,19	4,84 ± 1,59
ОВМ ст. (E. coli)	68,7 ± 5,32	69,9 ± 5,33	68,1 ± 6,33

Примітка:

- 1.* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
- 2.# – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – вірогідна різниця між групами хворих

Як видно з поданих даних таблиці 12.14, спонтанна і стимульована захоплююча здатність нейтрофілів до та після лікування мала тенденцію до збільшення ($p > 0,05$). Спонтанна захоплююча здатність моноцитів після лікування збільшилася в 1,49 раза ($p > 0,05$), стимульована – лише в 1,18 раза ($p > 0,05$). Проте, спонтанна оксидна здатність нейтрофілів зменшилась у 1,63 раза (до лікування – $13,7 \pm 2,45\%$, після лікування – $8,42 \pm 1,04\%$; $p < 0,05$), а стимульована – в 1,10 раза (до лікування – $99,8 \pm 3,56\%$, після лікування – $91,0 \pm 2,71\%$; $p < 0,05$). Підвищення спонтанної і стимульованої оксидної здатності моноцитів мали чітку тенденцію до стабілізації після лікування та вірогідно не відрізнялися від показників здорових осіб.

Таблиця 12.15

Показники популяційного та субпопуляційного складу лімфоцитів у здорових осіб та хворих на системні захворювання сполучної тканини з кріоглобулінемічним синдромом до та після лікування ($M \pm m$)

Показники (%)	Здорові (n = 20)	Хворі крію. (+) n = 43	
		До лікування	Після лікування
CD3 ⁺ -лімфоцити	68,3 ± 5,10	58,0 ± 3,78	61,9 ± 3,34
CD3 ⁺ /4-лімфоцити	36,3 ± 3,26	34,1 ± 2,35	36,7 ± 3,22
CD3 ⁺ /8 ⁺ -лімфоцити	20,6 ± 3,91	28,3 ± 1,33*	23,5 ± 1,78#
CD19 ⁺ -лімфоцити	11,7 ± 1,67	14,7 ± 3,34	12,8 ± 2,12
CD16 ⁺ /56 ⁺ -лімфоцити	9,77 ± 1,49	14,01 ± 1,52*	9,91 ± 1,48#
CD25 ⁺ -лімфоцити	9,15 ± 2,09	14,2 ± 2,32	12,3 ± 2,23
CD3 ⁺ HLA DR ⁺ -лімфоцити	15,1 ± 1,17	22,5 ± 3,12	19,1 ± 1,58
CD4 ⁺ /25 ⁺ -лімфоцити	8,29 ± 1,08	5,04 ± 0,69*	7,49 ± 1,03#

Примітка:

- 1.*– $p < 0,05$; **– $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
- 2.# – $p < 0,05$; ##– $p < 0,01$; ###– $p < 0,001$ – вірогідна різниця між групами хворих

Як видно з поданих даних таблиці 12.15, після проведеного комплексного лікування у хворих на САХ із кріоглобулінемічним синдромом відносна кількість Т-цитотоксичних CD8⁺-лімфоцитів після лікування зменшилася в 1,20 раза (до лікування – 28,9±2,33%, після лікування – 23,5±1,78%, $p < 0,05$), а кількість регуляторних клітин – збільшилася в 1,41 раза (до лікування – 5,04±1,21%, після лікування – 7,49±1,03%, $p < 0,05$). Число кілерних CD16⁺/56⁺ клітин – також вірогідно зменшилося (до лікування – 14,1±1,52%, після лікування – 9,91±1,48, $p < 0,05$). Окрім цього, після проведеного лікування спостерігалось зменшення кількості CD25⁺-лімфоцитів з експресією рецептору до IL2, CD3⁺ HLA DR⁺- та CD19⁺-лімфоцитів ($p > 0,05$).

Як видно з поданих даних таблиці 12.16, у хворих на САХ із кріоглобулінемічним синдромом після лікування концентрація всіх класів

імуноглобулінів зменшилася. Вміст загального сироваткового IgE також мав тенденцію до зменшення в 1,16 раза ($p>0,05$). Знижений рівень С3-компоненту комплементу підвищився після лікування в 1,20 раза, а концентрація ЦІК зменшилася в 1,20 раза ($p>0,05$). Вміст кріоглобулінів після лікування зменшився в 1,71 раза, а рівень кріофібриногену зменшився у 2,63 раза ($p<0,05$). На тлі проведеного лікування концентрація ІФН- α у крові та слині мала тенденцію до нормалізації ($p>0,05$).

Таблиця 12.16

Рівні імуноглобулінів класів -М, -G, -А та -Е, циркулюючих імунних комплексів, С3-компоненту комплементу, кріоглобулінів, кріофібриногену, інтерферону альфа в здорових осіб та хворих на системні аутоімунні хвороби з кріоглобулінемічним синдромом до та після лікування ($M \pm m$)

Показники		Одиниці виміру	Здорові (n =20)	Хворі кріо (+) n = 43	
				До лікування	Після лікування
Ig	М	г/л.	1,12 \pm 0,31	1,72 \pm 0,23	1,47 \pm 0,89
	G	г/л	11,7 \pm 2,24	16,9 \pm 2,44	14,2 \pm 2,13
	A	г/л	2,02 \pm 0,38	2,63 \pm 0,45	2,12 \pm 0,44
	E	МО/мл	48,3 \pm 9,18	71,4 \pm 5,32*	61,8 \pm 4,61
Кріоглобуліни		г/л	0,48 \pm 0,10	1,68 \pm 0,33**	0,98 \pm 0,28*#
Кріофібриноген		ум. од.	0,00 \pm 0,00	0,50 \pm 0,04*	0,19 \pm 0,09*#
С3		г/л	3,42 \pm 0,68	2,51 \pm 0,36	2,98 \pm 0,66
ЦІК		г/л	3,52 \pm 0,48	5,14 \pm 2,04	4,04 \pm 1,01
ІФН- α	кров	пг/мл	2,00 \pm 0,31	2,96 \pm 0,33*	1,99 \pm 0,47
	слина	пг/мл	8,32 \pm 1,28	13,9 \pm 1,13*	10,6 \pm 2,06

Результати аналізу імуноглобулінів у досліджуваних групах протестовані відносно оцінки нормальності статистичного розподілу показників (R) і представлені в умовних одиницях (ум. од.).

Примітка:

- 1.*– $p<0,05$; **– $p<0,01$; *** – $p<0,001$ – вірогідна різниця порівнюючи з контролем
- 2.# – $p<0,05$; ##– $p<0,01$; ###– $p<0,001$ – вірогідна різниця між групами хворих

Таким чином, запропоноване лікування сприяло збільшенню ($p > 0,05$) рівня miR-146a в 1,33 раза та зменшенню ($p > 0,05$) в 1,44 раза рівня miR-155, що у свою чергу, сприяло посиленню протівірусного захисту, супресивної активності T-reg клітин, стабілізації фагоцитозу, зменшенню активності хронічного запального процесу; покращенню фагоцитарної активності, а саме зниження спонтанної (у 1,63 раза; $p < 0,05$) і стимульованої (у 1,10 раза; $p < 0,05$) захоплюючої здатності нейтрофілів та вираженої тенденції до стабілізації спонтанної та стимульованої захоплюючої здатності моноцитів; зменшенню числа CD8⁺-лімфоцитів (у 1,20 раза, $p < 0,05$), CD16⁺/56⁺-клітин (у 1,41 раза, $p < 0,05$) та збільшилася кількість CD4⁺/25⁺-клітин (у 1,49 раза, $p < 0,05$); зниження рівня кріоглобулінів, кріофібриногену ($p < 0,05$) на тлі тенденції до зниження концентрації загального сироваткового IgE, ЦІК і нормалізації рівня ІФН- α у крові та слині. Клініко-імунологічна ефективність лікування складала 71,2%.

У хворих на САХ із кріоглобулінемічним синдромом запропонована наступна схема лікування: адеметіонін внутрішньовенно один раз у день (всього 10 ін'єкцій), три курси з перервою у 20 днів впродовж 3-х місяців. За показами проводилася протівірусна терапія (ацикловіром або інозин пронабексом) [34]. Після лікування спостерігалось зменшення вмісту ЦІК у 1,22 раза ($p < 0,05$), кріоглобулінів у 1,71 раза ($p < 0,05$), кріофібриногену – в 1,82 раза ($p < 0,05$); спонтанної оксидної здатності нейтрофілів – в 1,63 раза ($p < 0,05$); числа CD8⁺-лімфоцитів у 1,20 раза ($p < 0,05$), В-лімфоцитів – в 1,39 раза ($p < 0,05$), CD16⁺/56⁺-клітин – в 1,41 раза ($p < 0,05$) та збільшення у 1,49 раза ($p < 0,05$) кількості CD4⁺/25⁺-клітин та рівня в 1,41 раза ($p < 0,05$) С3-компонента комплементу.

12.6 Імунні та імунозалежні показники ефективності комплексного лікування хворих на системні аутоімунні захворювання з антифосфоліпідним синдромом

Лікування антифосфоліпідного синдрому (АФС) залишається складним завданням у зв'язку з підвищеним тромбоутворенням зі специфічними ураженнями органів-мішеней із розвитком загрозливих для життя проявів. При вторинному АФС лікування основного захворювання має вирішальне значення. Головною особливістю АФС є висока ангіотропність та тромбогенність, а в основі судинних проявів лежить незапальна тромботична васкулопатія судин різного калібру. Але часті рецидивні тромбози є характерною особливістю даної патології. Профілактика й лікування тромбозів при АФС – досить складне завдання. Досі не розроблені загальноприйняті на міжнародному рівні стандарти лікування та профілактики пацієнтів із різними формами АФС, а запропоновані сучасні рекомендації базуються на результатах відкритих досліджень чи ретроспективного аналізу. Глюкокортикостероїди, цитостатики та плазмафоре́з використовувалися лише для зниження активності основного захворювання, так як вони потенційно збільшують ризик рецидиву тромбозу [276, 376].

Медикаментозна терапія при антифосфоліпідному синдромі у хворих на САХ у нашому дослідженні включала: Еноксипарин (клексан) по 0,4 мл (40 мг) підшкірно 2 рази на день упродовж 14 днів, кожен місяць (3 курси); внутрішньовенні імуноглобуліни (ВВІГ) по 0,8 г/кг три дні підряд, потім 1 раз на місяць 2 місяці. До схеми лікування була включена протівірусна терапія (інозин пронабекс чи ацикловір за визначеною схемою лікування) при наявній активованій герпесвірусній інфекції.

Контроль ефективності лікування здійснювали на основі динаміки клінічних і лабораторних показників, зокрема рівня специфічних антитіл під час стаціонарного й амбулаторного лікування (кожні три місяці).

Дослідну групу склали 57 хворих на САХ (21 пацієнт зі СЧВ, 17 – зі СВ, 10 – з РА, 9 – з ПХ), яким до та після лікування проведені клінічні та імунологічні дослідження.

Проведений аналіз експресії прозапальної miR-155 й антизапальної miR-146a в крові хворих на системні хвороби сполучної тканини з АФС до та після лікування (табл. 12.17).

Як видно з поданих даних таблиці 12.17, рівень miR-155 після лікування зменшився в 1,33 раза ($0,09 \pm 0,02$ ум. од: U/6) порівнюючи з показником до лікування і був вірогідно більшим порівнюючи з даними здорових осіб. Рівень молекул miR-146a після лікування ($0,10 \pm 0,02$ ум. од: U/6) збільшився у 2 рази ($p < 0,05$) порівнюючи з даними до лікування ($0,05 \pm 0,01$ ум. од: U/6) та вірогідно виявився меншим від показника здорових осіб ($0,18 \pm 0,02$ ум. од: U/6, $p < 0,05$).

Таблиця 12.17

Рівні miR-146a, miR-155, у сироватці крові здорових осіб та хворих на системні захворювання сполучної тканини з антифосфоліпідним синдромом до та після комплексного лікування ($M \pm m$)

Показники (ум. од: U/6)	Здорові (n = 20)	Хворі на САХ з антифосфоліпідним синдромом (n = 57)	
		до лікування	після лікування
miR-155	$0,04 \pm 0,01$	$0,12 \pm 0,02^{***}$	$0,09 \pm 0,02^*$
miR-146a	$0,18 \pm 0,02$	$0,05 \pm 0,01^{***}$	$0,10 \pm 0,02^{**\#}$

Результати аналізу у досліджуваних групах протестовані відносно оцінки нормальності статистичного розподілу показників (U/6) і представлено в умовних одиницях (ум. од).

Примітка:

- 1.*– $p < 0,05$; **– $p < 0,01$; ***– $p < 0,001$ – достовірна різниця порівнюючи з контролем
- 2.# – $p < 0,05$; ##– $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – достовірна різниця між підгрупами хворих до та після лікування

Таблиця 12.18

Показники експресії TLR 9⁺ в моноцитах, лімфоцитах і гранулоцитах периферійної крові здорових осіб та хворих на системні хвороби сполучної тканини з антифосфоліпідним синдромом до та після лікування (M ± m)

Показники (%)		Здорові (n=20)	Хворі АФС (+) (n = 57)	
			до лікування	після лікування
TLR9 ⁺ CD123 ⁺	моноцити	0,03±0,01	0,11±0,02***	0,09±0,02*
	лімфоцити	0,80±0,12	1,55±0,14***	1,30±0,10*
	гранулоцити	0,014±0,001	0,025±0,002***	0,02±0,0025*

Примітка:

- 1.* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – достовірна різниця порівнюючи з контролем
- 2.# – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – достовірна різниця між підгрупами хворих до та після лікування

Після проведеного лікування експресія TLR9⁺ в моноцитах зменшилась в 1,22 раза, у лімфоцитах – в 1,20 раза, у гранулоцитах – в 1,25 раза ($p > 0,05$)(таблиця 12.18).

Таблиця 12.19

Показники фагоцитарної та оксидної активності нейтрофілів і моноцитів периферійної крові здорових осіб та хворих на системні хвороби сполучної тканини з антифосфоліпідним синдромом до та після лікування (M ± m)

Показники (%)	Здорові (n = 20)	Хворі АФС (+) (n = 57)	
		До лікування	Після лікування
ФПН сп.	5,70 ± 0,48	4,73 ± 0,35	5,09 ± 0,79
ФПН ст. (E. coli)	90,0 ± 8,34	82,9 ± 5,87	85,8 ± 4,98
ФПМ сп.	8,80 ± 1,86	7,28 ± 1,58	8,01 ± 1,79
ФПМ ст. (E. coli)	81,0 ± 8,12	72,9 ± 4,45	76,2 ± 4,34
ОВН сп.	7,14 ± 2,21	12,3 ± 1,34*	9,85 ± 2,33

Продовження таблиці 12.19

ОВН ст. (E. coli)	91,5 ± 5,51	80,9 ± 6,02	96,2 ± 4,88
ОВМ сп.	4,92 ± 1,54	4,02 ± 1,01	4,68 ± 1,56
ОВМ ст. (E. coli)	68,7 ± 5,32	51,1 ± 4,02	61,3 ± 5,98

Примітка:

- 1.* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – достовірна різниця порівнюючи з контролем
- 2.# – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – достовірна різниця між підгрупами хворих до та після лікування

Як видно з поданих даних таблиці 12.19, після проведеного комплексного лікування спостерігалася тенденція до нормалізації поглинаючої здатності моноцитів і нейтрофілів. Найбільш інтенсивно, а саме в 1,24 раза зменшилася спонтанна оксидна здатність нейтрофілів та в 1,20 раза збільшилася стимульована оксидна здатність моноцитів: до лікування ($51,1 \pm 4,02\%$), після лікування ($61,3 \pm 5,98\%$; $p > 0,05$).

Таблиця 12.20

Показники популяційного та субпопуляційного складу лімфоцитів у здорових осіб та хворих на системні захворювання сполучної тканини з антифосфоліпідним синдромом до та після лікування ($M \pm m$)

Показники (%)	Здорові (n = 20)	Хворі АФС (+) n = 57	
		До лікування	Після лікування
1	2	3	4
CD3 ⁺ -лімфоцити	68,3 ± 5,10	56,1 ± 3,56	61,7 ± 4,02
CD3 ⁺ /4-лімфоцити	36,3 ± 3,26	41,1 ± 2,71	38,8 ± 2,78
CD3 ⁺ /8 ⁺ -лімфоцити	20,6 ± 3,91	27,2 ± 1,21*	22,4 ± 1,91#
CD19 ⁺ -лімфоцити	11,7 ± 1,67	18,7 ± 2,21*	15,4 ± 1,09
CD16 ⁺ /56 ⁺ -лімфоцити	9,77 ± 1,49	11,5 ± 2,43	11,8 ± 1,78
CD25 ⁺ -лімфоцити	9,15 ± 2,09	18,3 ± 2,01**	15,2 ± 2,15*
CD3 ⁺ HLA DR ⁺ -лімфоцити	15,1 ± 1,17	23,1 ± 2,56***	18,4 ± 2,34
CD4 ⁺ /25 ⁺ -лімфоцити	8,29 ± 1,08	6,06 ± 1,19	7,89 ± 1,77

Примітка:

- 1.* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – достовірна різниця порівнюючи з контролем
- 2.# – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – достовірна різниця між підгрупами хворих до та після лікування

Як видно з поданих даних таблиці 12.20, у хворих на САХ з антифосфоліпідним синдромом після лікування спостерігалось зменшення в 1,21 раза кількості Т-цитотоксичних клітин (до лікування – $27,2 \pm 1,21\%$, після лікування – $22,4 \pm 1,91\%$; $p < 0,05$). Число В-лімфоцитів після лікування зменшилось у 1,21 раза, $CD25^+$ -лімфоцитів – в 1,20 раза, $CD3^+$ HLA DR^+ -лімфоцитів – в 1,26 раза, однак без вірогідної різниці між показниками до та після лікування ($p > 0,05$). Кількість NK-клітин після лікування ($10,4 \pm 1,78\%$) практично не змінилася з незначною тенденцією до зменшення ($p > 0,05$). Число $CD4^+/25^+$ -лімфоцитів після лікування ($7,89 \pm 1,77\%$) також мало тільки тенденцію до зменшення в 1,30 раза ($p > 0,05$).

Проведено дослідження гуморальної ланки імунної системи у хворих на САХ з антифосфоліпідним синдромом до та після лікування (рис. 12.10, 12.11, 12.12).

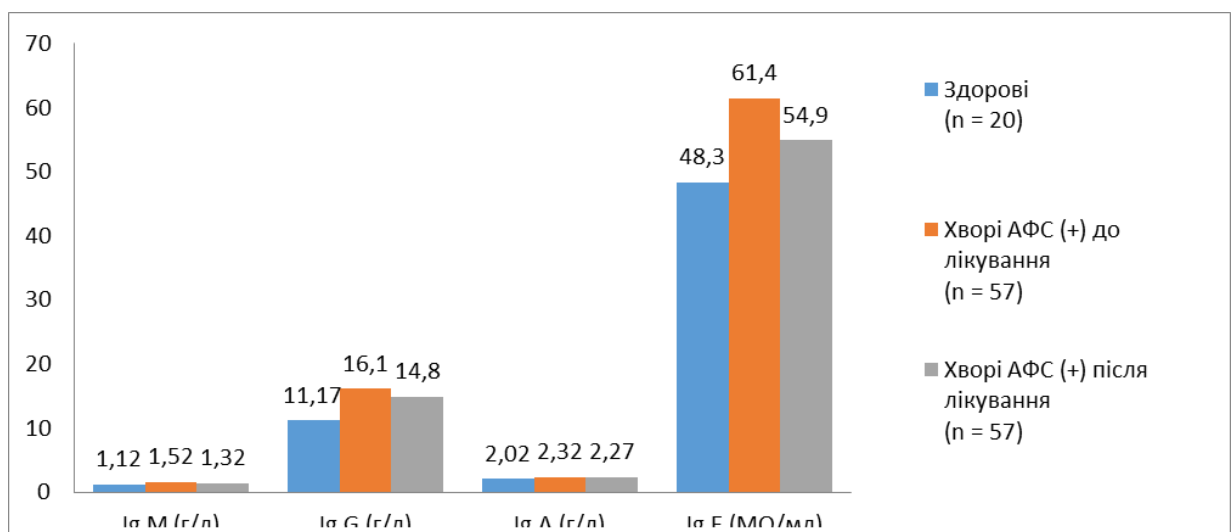


Рис. 12.10 Рівні імуноглобулінів класів М, -G, -А та -Е в здорових осіб та хворих на системні аутоімунні хвороби з антифосфоліпідним синдромом до та після лікування ($M \pm m$)

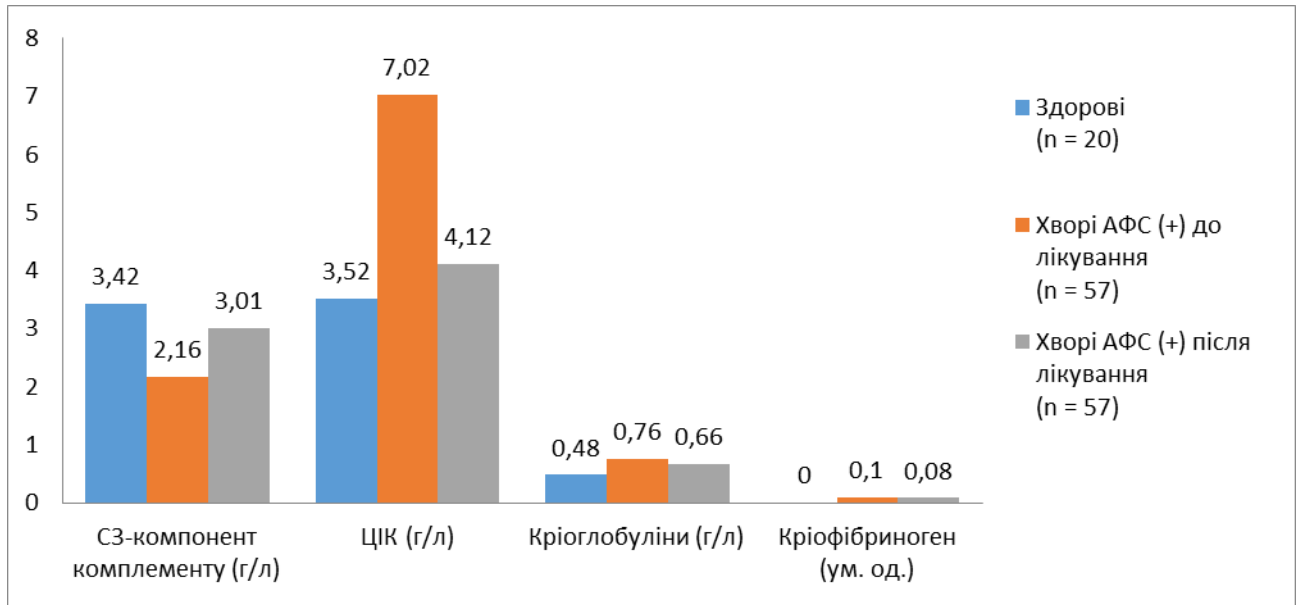


Рисунок 12.11 Рівні циркулюючих імунних комплексів, С3-компонента комплементу, кріоглобулінів, кріофібриногену в здорових осіб та хворих на системні аутоімунні хвороби з антифосфоліпідним синдромом до та після лікування ($M \pm m$)

Як видно з поданих даних рис. 12.10, у хворих на САХ з антифосфоліпідним синдромом після лікування спостерігалася тенденція до зменшення в сироватці крові вмісту всіх класів імуноглобулінів. Концентрація С3-компоненту комплементу збільшилася після лікування в 1,39 раза (до лікування – $2,16 \pm 0,33$ г/л, після лікування – $3,01 \pm 0,28$ г/л; $p > 0,05$) на тлі зменшення також в 1,70 раза вмісту ЦІК (до лікування – $7,02 \pm 1,29$ г/л, після лікування – $4,12 \pm 0,74$ г/л; $p > 0,05$) (рис. 12.11). Концентрація в сироватці крові та слині ІФН- α також зменшилася відповідно в 1,45 і 1,61 раза ($p > 0,05$) (рис. 12.12).

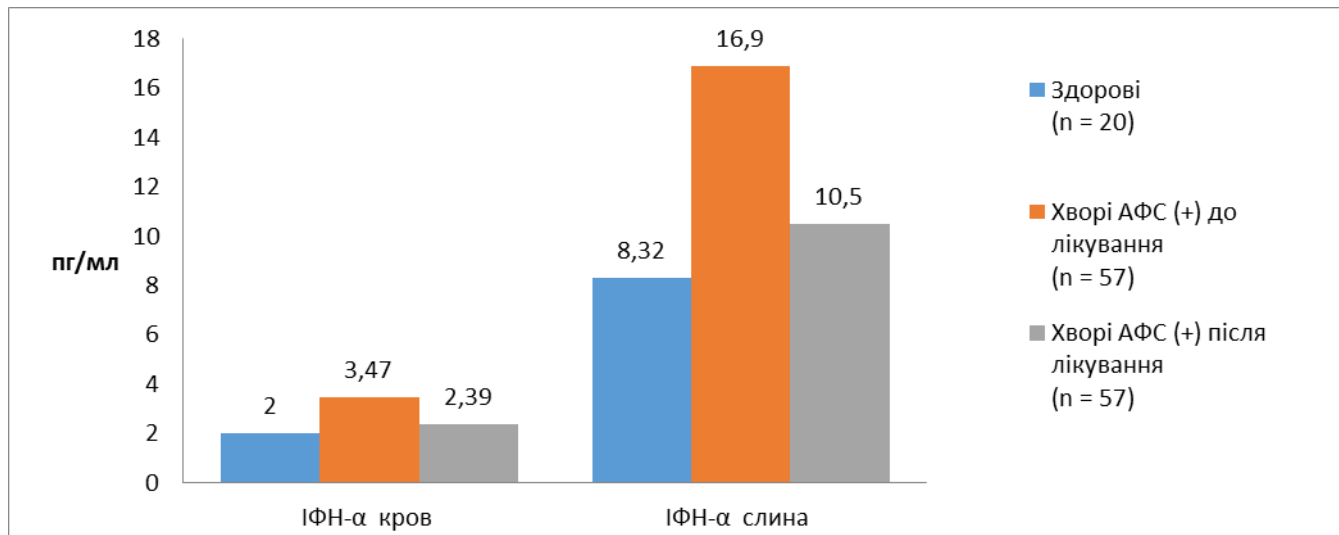


Рисунок 12.12 Рівні інтерферону альфа в здорових осіб та хворих на системні аутоімунні хвороби з антифосфоліпідним синдромом до та після лікування ($M \pm m$)

Таким чином, застосування комплексного лікування у хворих на САХ з антифосфоліпідним синдромом сприяло збільшенню рівня молекул антизапальної miR-146a та зменшенню прозапальної miR-155; стабілізації експресії TLR9⁺ в мононуклеарах та гранулоцитах, стабілізації захоплюючої та окисної здатності моноцитів і нейтрофілів (особливо спонтанної окисної здатності нейтрофілів і стимульованої окисної здатності моноцитів); зменшенню активності запальних аутоімунних процесів за рахунок клітинних (зменшення числа CD8⁺-лімфоцитів), меншою мірою гуморальних механізмів (зменшення числа В-лімфоцитів) з тенденцією до збільшення кількості регуляторних CD4⁺/25⁺-клітин на тлі зменшення числа активованих CD25⁺- і CD3⁺ HLA DR⁺-лімфоцитів; зниження рівня всіх класів імуноглобулінів, збільшення вмісту С3-компоненту комплементу в 1,39 раза ($p < 0,05$), зниження в 1,70 раза ($p < 0,05$) концентрації ЦІК та рівня ІФН-α у крові та слині (відповідно в 1,45 та 1,61 раза, $p < 0,05$).

Клініко-імунологічна ефективність лікування становила 66,7%.

Після проведеного лікування (Еноксипарин, внутрішньовенні імуноглобуліни; за показами – протівірусна терапія інозин пронабексом чи/або ацикловіром). До схеми лікування була включена протівірусна

терапія (інозин пронабекс чи ацикловір за визначеною схемою лікування) спостерігалось збільшення вмісту С3-компонента комплементу в 1,39 раза ($p < 0,05$), зниження в 1,70 раза ($p < 0,05$) концентрації ЦІК та рівня ІФН- α у крові та слині (відповідно в 1,45 та 1,61 раза, $p < 0,05$).

12.7 Імунні та імунозалежні показники ефективності комплексного лікування хворих на системні аутоімунні захворювання з реактивним гіперІgЕ синдромом

Лікування гіперІgЕ синдрому залишається складним завданням через серйозні специфічні ураження органів-мішеней із розвитком проявів, загрозливих для життя пацієнта. При вторинному гіперІgЕ синдромі лікування основного захворювання має вирішальне значення. Для проведення ефективного лікування гіперІgЕ синдрому важливим виявився діагностичний пошук причини підвищення рівня ІgЕ. Для реалізації поставленого завдання проводилися ретельний аналіз генеалогічних, поствакцинальних, імунологічних, епігенетичних анамнестичних даних, комплексні дослідження щодо визначення у хворих генетично-детермінованих хвороб, паразитарних, внутрішньоклітинних інфекцій тощо. За потребою проводилися діагностичні шкірні прик-тести та дослідження з використанням багатокомпонентного тесту ALEX, який дає змогу одночасно визначити рівень антитіл до алергенних молекул і екстрактів алергенів у крові й отримати практично повну картину сенсibiliзації кожного пацієнта. Необхідність проведення такого дослідження була продиктована потребою застосування специфічної алергоімунотерапії з використанням алерговакцин[31].

Мета терапії при гіперІgЕ синдромі включала зниження рівня імуноглобуліну Е й елімінацію причинного алергену. Оскільки дослідженнями було встановлено, що в більшості (80,2%) хворих на САХ із гіперІgЕ синдромом діагностована активна фаза хронічної EBV- і/або HSV $_{1/2}$ -інфекції, на тлі застосування базової терапії проводилося протівірусне

лікування з призначенням ацикловіру і/або інозин пронабекс у дозі 50 мг/кг на добу упродовж 3-х місяців. Для зниження рівня загального сироваткового IgE застосовували антигістамінний препарат групи левоцетиризинів за наступною схемою: 1-й місяць – 4 таблетки на день, 2-й місяць – по 3 таблетки на день, 3-й місяць – 2 таблетки на день, 4-й місяць – 1 таблетка на день.

Дослідну групу склали 48 хворих на САХ із гіперIgE синдромом (18 пацієнтів зі СЧВ, 16 – зі СВ, 8 – з РА, 6 – з ПХ), імунологічні обстеження яких проводилися до початку лікування та після 4-х місячного курсу лікування.

Проведений аналіз експресії прозапальної miR-155 й антизапальної miR-146a в крові хворих на системні хвороби сполучної тканини з КГС до та після лікування (табл. 12.21).

Таблиця 12.21

Рівні експресії miR-146a, miR-155, у сироватці крові здорових осіб хворих на системні захворювання сполучної тканини з гіперIgE синдромом до та після комплексного лікування ($M \pm m$)

Показники	Одиниця виміру	Здорові (n = 20)	Хворі з гіперIgE (+) (n = 48)	
			До лікування	Після лікування
miR-155	ум. од: U/6	$0,04 \pm 0,01$	$0,12 \pm 0,02^{***}$	$0,10 \pm 0,01^{**}$
miR-146a	ум. од: U/6	$0,18 \pm 0,02$	$0,14 \pm 0,01$	$0,10 \pm 0,015^{**\#}$

Результати аналізу в досліджуваних групах протестовані відносно оцінки нормальності статистичного розподілу показників (U/6) і представлено в умовних одиницях (ум. од).

Примітка:

- 1.*– $p < 0,05$; **– $p < 0,01$; ***– $p < 0,001$ – достовірна різниця порівнюючи з контролем
- 2.# – $p < 0,05$; ##– $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – достовірна різниця між групами хворих до та після лікування

Як видно з поданих даних таблиці 12.21, після лікування концентрація прозапальної miR-155 зменшилася в 1,20 раза, а рівень антизапальної miR-146a зменшився в 1,40 раза ($p > 0,05$).

З поданих даних таблиці 12.22 видно, що після проведеного комплексного лікування у хворих на САХ із гіперІgЕ синдромом спостерігалася тенденція до збільшення спонтанної (до лікування – $4,24 \pm 1,13\%$, після лікування – $5,02 \pm 2,09\%$, $p < 0,05$) і стимульованої (до лікування – $76,5 \pm 5,63\%$, після лікування – $85,2 \pm 6,43\%$, $p > 0,05$) поглинальної здатності нейтрофілів і моноцитів (відповідно: спонтанна – до лікування – $5,81 \pm 1,74\%$, після лікування – $7,16 \pm 1,50\%$; стимульована – до лікування – $62,7 \pm 4,21\%$, після лікування – $73,0 \pm 3,86\%$; $p > 0,05$). Спонтанна і стимульована окисна здатність нейтрофілів і моноцитів після лікування мала тенденцію до нормалізації, особливо серед нейтрофілів, спонтанна окисна здатність яких зменшилася в 1,16 раза (до лікування – $9,11 \pm 2,32\%$, після лікування – $7,82 \pm 2,42\%$, $p > 0,05$).

Таблиця 12.22

Показники фагоцитарної та оксидної активності нейтрофілів і моноцитів периферійної крові здорових осіб та хворих на системні аутоімунні хвороби з гіперІgЕ синдромом до та після лікування ($M \pm m$)

Показники (%)	Здорові (n = 20)	Хворі крію (+) (n = 48)	
		До лікування	Після лікування
ФПН сп.	$5,70 \pm 0,48$	$4,24 \pm 1,13$	$5,02 \pm 2,09$
ФПН ст. (E. coli)	$90,0 \pm 8,34$	$76,5 \pm 5,63$	$85,2 \pm 6,43$
ФПМ сп.	$8,80 \pm 1,86$	$5,81 \pm 1,74$	$7,16 \pm 1,50$
ФПМ ст. (E. coli)	$81,0 \pm 8,12$	$62,7 \pm 4,21$	$73,0 \pm 3,86$
ОВН сп.	$7,14 \pm 2,21$	$9,11 \pm 2,32$	$7,82 \pm 2,42$
ОВН ст. (E. coli)	$91,5 \pm 5,51$	$99,4 \pm 4,31$	$93,7 \pm 4,84$
ОВМ сп.	$4,92 \pm 1,54$	$5,32 \pm 1,43$	$4,91 \pm 1,54$
ОВМ ст. (E. coli)	$68,7 \pm 5,32$	$70,2 \pm 4,01$	$67,1 \pm 4,89$

Примітка:

- 1.*– $p < 0,05$; **– $p < 0,01$; ***– $p < 0,001$ – достовірна різниця порівнюючи з контролем
- 2.# – $p < 0,05$; ##– $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – достовірна різниця між групами хворих до та після лікування

Таблиця 12.23

**Показники популяційного та субпопуляційного складу лімфоцитів у
здорових осіб та хворих на системні аутоімунні хвороби з гіперІgЕ
синдромом до та після лікування (М ± m)**

Показники (%)	Здорові (n = 20)	Хворі гіперІgЕ (+) n = 48	
		До лікування	Після лікування
CD3 ⁺ -лімфоцити	68,3 ± 5,10	63,0 ± 4,07	62,4 ± 4,22
CD3 ⁺ /4-лімфоцити	36,3 ± 3,26	34,2 ± 3,05	35,9 ± 4,04
CD3 ⁺ /8 ⁺ -лімфоцити	20,6 ± 3,91	25,8 ± 2,87	23,1 ± 2,18
CD19 ⁺ -лімфоцити	11,7 ± 1,67	20,5 ± 2,54*	15,0 ± 1,08#
CD16 ⁺ /56 ⁺ -лімфоцити	9,77 ± 1,49	12,8 ± 1,39	11,4 ± 1,57
CD25 ⁺ -лімфоцити	9,15 ± 2,09	16,3 ± 1,76**	12,1 ± 1,21#
CD3 ⁺ HLA DR ⁺ -лімфоцити	15,1 ± 1,17	22,2 ± 1,12**	17,2 ± 2,23#
CD4 ⁺ /25 ⁺ -лімфоцити	8,29 ± 1,08	6,21 ± 1,23	7,03 ± 1,88

Примітка:

- 1.*– p<0,05; **– p<0,01; ***– p<0,001 – достовірна різниця порівнюючи з контролем
- 2.# – p<0,05; ##– p<0,01; ### – p<0,001 – достовірна різниця між групами хворих до та після лікування

Як видно з поданих даних таблиці 12.23, після проведеного лікування у хворих на САХ із гіперІgЕ синдромом спостерігалася тенденція до нормалізації числа Т-клітин, CD4⁺-лімфоцитів та CD8⁺-лімфоцитів (до лікування – 25,8±2,87%, після лікування – 23,1±2,18%; p>0,05). Після проведеного лікування у хворих зменшилась у 1,37 раза (p<0,05) кількість В-лімфоцитів (до лікування – 20,5±2,54%, після лікування – 15,0±1,08%; p<0,05), в 1,35 раза – число лімфоцитів із рецептором до ІЛ2 (до лікування – 16,3±1,76%, після лікування – 12,1±2,21%; p<0,05) та зменшилося в 1,29 раза число CD3⁺ HLA DR⁺-лімфоцитів (до лікування 22,2±1,12%, після лікування – 17,2±2,23%; p<0,05). Число CD16⁺/56⁺-лімфоцитів після лікування зменшилось у 1,37 раза (до лікування – 12,8±1,39%, після лікування – 11,4±1,57%; p>0,05), а число регуляторних CD4⁺/25-клітин практично не змінилося (p>0,05).

Таблиця 12.24

Рівні імуноглобулінів класів М, -G, -А та -Е, циркулюючих імунних комплексів, компоненту комплементу С3, кріоглобулінів, кріофібриногену, інтерферону альфа в здорових осіб та хворих на системні аутоімунні хвороби з гіперIgЕ синдромом до та після лікування (M ± m)

Показники		Одиниці виміру	Здорові (n =20)	Хворі кріо (+) n = 48	
				До лікування	Після лікування
Ig	М	г/л.	1,12 ± 0,31	1,56 ± 0,12	1,19 ± 0,51
	G	г/л	11,7 ± 2,24	16,1 ± 2,67	13,1 ± 2,08
	A	г/л	2,02 ± 0,38	2,64 ± 0,54	2,22 ± 0,34
	E	МО/мл	48,3 ± 9,18	172,9 ± 32,1 **	109,3 ± 16,1*#
С3-компонент комплементу		г/л	3,42 ± 0,68	2,21 ± 0,63	2,65 ± 0,77
ЦІК		г/л	3,52 ± 0,48	6,24 ± 1,82	5,21 ± 1,45
ІФН-α	кров	пг/мл	2,00 ± 0,31	1,59 ± 0,15	1,95 ± 0,74
	слина	пг/мл	8,32 ± 1,28	7,13 ± 1,39	8,18 ± 2,60
ІІ2	кров	пг/мл	4,12 ± 0,22	6,48 ± 2,14	5,34 ± 2,33
ІІ4		пг/мл	4,02 ± 0,41	7,23 ± 1,02**	4,53 ± 0,82#
ІІ5		пг/мл	4,53 ± 0,77	7,44 ± 1,05*	5,14 ± 0,52#
ІІ10		пг/мл	6,72 ± 1,19	4,34 ± 0,26	6,58 ± 1,34

Результати аналізу імуноглобулінів у досліджуваних групах протестовані відносно оцінки нормальності статистичного розподілу показників (R) і представлені в умовних одиницях (ум. од.).

Примітка:

- 1.* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – достовірна різниця порівнюючи з контролем
- 2.# – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – достовірна різниця між групами хворих до та після лікування

Як видно з поданих даних таблиці 12.24, після лікування концентрація загального сироваткового IgE хоча й не нормалізувалася, однак вірогідно зменшилася в 1,58 раза (до лікування – $179,9 \pm 32,1$ МО/мл після лікування – $109,3 \pm 16,1$ МО/мл; $p < 0,05$). Рівень загальних сироваткових IgM, IgA, Ig G після лікування мав тенденцію до зниження, що корегувало зі зменшенням числа В-лімфоцитів. Вміст С3-компонента комплементу після лікування зменшився в 1,20 раза (до лікування – $2,21 \pm 0,63$ г/л), після лікування –

2,65±0,77 г/л; $p>0,05$), що корегувало зі зменшенням у 1,20 раза концентрації ЦІК (до лікування – 6,24±1,82 г/л; після лікування – 5,21±1,45 г/л; $p>0,05$). Вміст ІФН- α у крові і слині після лікування мав тенденцію до нормалізації, що корелювало зі стабілізацією числа CD16⁺/56⁺-лімфоцитів. Після лікування рівень ІЛ2 зменшився в 1,21 раза ($p>0,05$), рівень ІЛ10 мав тільки тенденцію до збільшення ($p>0,05$). Вміст ІЛ4 після лікування зменшився в 1,59 раза ($p<0,05$), ІЛ5 – в 1,45 раза ($p<0,05$).

Таким чином після проведеного комплексного лікування встановлено збільшення рівня антизапальної miR-146a (1,40 раза; $p>0,05$) та прозапальної miR-155 (1,20 раза; $p>0,05$); стабілізація фагоцитарної активності (тенденція до посилення поглинаючої здатності нейтрофілів і моноцитів на тлі нормалізації спонтанної і стимульованої оксидної здатності цих клітин); пригнічення активності запальних реакцій за рахунок зменшення числа В-лімфоцитів (в 1,37 раза; $p<0,05$), в 1,29 раза ($p<0,05$) число CD3⁺ HLA DR⁺-лімфоцитів та активованих CD25-лімфоцитів з експресованим рецептором до ІЛ-2 (в 1,35 раза; $p<0,05$) на тлі тенденції до зменшення CD16⁺/56⁺ лімфоцитів; вірогідне зниження рівня загального сироваткового ІgE в 1,58 раза, ІЛ4 – в 1,59 раза, ІЛ5 – в 1,45 раза ($p<0,05$) на тлі тенденції до збільшення в 1,52 раза ($p>0,05$); зменшення числа хворих еозинофілією легкого ступеню в 8,27 раза. Клініко-імунологічна ефективність лікування склала 70,3%., кріоглобулінемічного, антифосфоліпідного) та гіперІgЕ реакціоного синдрому) у хворих на САХ.

Висновки до розділу 12

Доведена фармако-економічна доцільність застосування раціональної терапії супроводу різних ІПС.

Для лікування хворих на САХ із синдромом активованої *S. trachomatis*-інфекції запропоновано три курси гатіфлоксаціну по 200 мг 2 рази на день впродовж 10 днів із перервою у 20 днів, флувіру – 1 саше (15 млрд.) три рази на день упродовж 3-х місяців. Після лікування виявлено зменшення ($p<0,05$) загального сироваткового ІgА (в1,67 раза), ІЛ2 (в 1,5 раза); тенденцію до

нормалізації Т- і В-клітинної популяції, НК-клітин, активованих і регуляторних клітин, що може вказувати на активізацію цитотоксичної антихламідійної активності, стимуляції антитілоутворення та зменшення напруженості реакцій аутоагресії. Інфектологічна та клініко-імунологічна ефективність лікування склала 86,7%.

Для лікування хворих на САХ з синдромом активованої HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції був використаний ацикловір у дозі 1600 мг 2 рази на день упродовж 21 дня у вигляді трьох курсів із перервою між курсами 1 місяць. Після лікування встановлено зниження рівня IgM HSV $\frac{1}{2}$ у 1,5 раза ($p < 0,05$), IgG HSV $\frac{1}{2}$ – у 1,80 раза ($p < 0,05$); вірогідне зниження рівня кріофібриногену (у 2,17 раза), ІФН- α у крові та слині (відповідно в 1,44 і 1,52 раза), числа CD16 $^{+}$ /56 $^{+}$ -лімфоцитів (у 1,31 раза, $p < 0,05$), CD3 $^{+}$ HLADR $^{+}$ -лімфоцитів (в 1,36 раза, $p < 0,05$) та збільшення числа CD4 $^{+}$ 25 $^{+}$ -лімфоцитів у 1,21 раза ($p < 0,05$). Клініко-імунологічна ефективність лікування склала 71,2%.

Для лікування хворих на САХ із синдромом активованої EBV-інфекції використовували інозин пранобекс (ІП) у дозі 50 мг/кг на добу упродовж 3-х місяців. Після проведеного лікування спостерігалось зменшилася в 1,70 раза ($p < 0,05$) числа TLR9 $^{+}$ -моноцитів, в 1,93 ($p < 0,01$) раза і TLR9 $^{+}$ -лімфоцитів; miR EBV BART-13 і BART-15 відповідно в 1,74 та 1,56 раза ($p < 0,05$); кількості CD19 $^{+}$ -лімфоцитів – в 1,57 раза; вмісту ІФН- α в крові і в слині відповідно в 1,38 і 1,46 раза ($p < 0,05$). Протиінфекційна ефективність лікування склала 72,9%.

Хворим на САХ із *гіперімунокомплексним синдромом* запропонована й апробована схема лікування з використанням корвітину (Кверцетину) і гепатопротектору (гепабене) на тлі базової терапії. Пацієнти отримували препарат Корвітин у дозі 50 мг на 50 мл ізотонічного розчину хлористого натрію внутрішньовенно краплинно через день №10; гепабене – по 1 капсулі 3 рази на день. Вказаний курс лікування повторювали три рази протягом трьох місяців. Після лікування з використання корвітину вміст прозапальної miR-155 зменшився у 1,43 раза ($p < 0,05$), а протизапальної miR-146a –

збільшився в 1,25 рази ($p < 0,05$); концентрація ЦІК зменшилась – в 1,29 рази ($p < 0,05$); зменшення числа $CD3^+/4^+$ -лімфоцитів в 1,20 рази ($p < 0,05$), $CD25^+$ -лімфоцитів – в 1,51 рази ($p < 0,05$), $CD3^+HLA\ DR^+$ -лімфоцитів – у 1,28 рази ($p < 0,05$) та збільшення кількості регуляторних $CD4^+/25^+$ -лімфоцитів у 1,76 рази ($p < 0,05$). Окрім цього відбулась стабілізація фагоцитарної активності, що сприяло посиленій елімінації ЦІК. Імунологічна ефективність вказаної схеми лікування становила 72,8%.

У хворих на САХ з *кріоглобулінемічним* синдромом запропонована наступна схема лікування: адеметіонін внутрішньовенно один раз в день (всього 10 ін'єкцій), три курси з перервою в 20 днів впродовж 3-х місяців. За показами проводилась противірусна терапія (ацикловіром або інозин пронабексом). Після лікування спостерігалось зменшення вмісту ЦІК у 1,22 рази ($p < 0,05$), кріоглобулінів у 1,71 рази ($p < 0,05$), кріофібриногену – в 1,82 рази ($p < 0,05$); спонтанної оксидної здатності нейтрофілів – в 1,63 рази ($p < 0,05$); числа $CD8^+$ -лімфоцитів у 1,20 рази ($p < 0,05$), В-лімфоцитів – в 1,39 рази ($p < 0,05$), $CD16^+/56^+$ -клітин – у 1,41 рази ($p < 0,05$) та збільшення у 1,49 рази ($p < 0,05$) кількості $CD4^+/25^+$ -клітин та рівня в 1,41 рази ($p < 0,05$) С3-компонента комплементу. Імунологічна ефективність лікування становила 71,2%.

Медикаментозна терапія хворих на САХ з *антифосфоліпідним синдромом* включала: Еноксипарин (клексан) по 0,4 мл (40мг) підшкірно 2 рази в день упродовж 14 днів у місяць (3 курси); внутрішньовенні імуноглобуліни (ВВІГ) по 0,8 г/кг три дні, потім 1 раз на місяць 2 місяці підряд. При активованій герпесвірусній інфекції застосовували противірусна терапія (інозин пронабекс і/або ацикловір). Після проведеного лікування у хворих на САХ з антифосфоліпідним синдромом спостерігалось збільшення рівня молекул антизапальної *miR-146a* в 2 рази ($p < 0,001$); стабілізація експресії $TLR9^+$ в моноцитах і лімфоцитах та в гранулоцитах, що у свою чергу, сприяло зменшенню активності хронічного аутоімунного запального процесу. У хворих на САХ із антифосфоліпідним синдромом була визначена стабілізація захоплюючої та оксидної здатності моноцитів і нейтрофілів, у

першу чергу, зменшення в 1,36 рази ($p < 0,05$) спонтанної оксидної здатності нейтрофілів і збільшення в 1,22 ($p < 0,05$) рази стимульованої оксидної здатності моноцитів. Після проведеного лікування спостерігалось зменшення активності запальних аутоімунних процесів за рахунок клітинних (зниження числа $CD8^+$ -лімфоцитів у 1,59 рази; $p < 0,05$), гуморальних механізмів (зменшення числа В-лімфоцитів у 1,21 рази; $p < 0,05$). У хворих на САХ із АФС після лікування виявилось зниження концентрації ЦІК в 1,70 рази ($p < 0,01$) та збільшення в 1,39 рази ($p < 0,05$) вмісту С3-компонента комплементу. Рівень ІФН- α у хворих на САХ з АФС у крові та слині після лікування виявився відповідно в 1,45 ($p < 0,05$) та 1,61 ($p < 0,05$) рази меншим, ніж до лікування. Імунологічна ефективність лікування була оцінена в 66,7%.

Лікування хворих на САХ із гіперІgЕ реакіновим синдромом включало застосування антигістамінного препарату групи левоцетиризинів (5 мг) за наступною схемою: 1-й місяць – 4 таблетки в день, 2-й місяць – по 3 таблетки в день, 3-й місяць – 2 таблетки в день, 4-й місяць – 1 таблетка в день. Оскільки дослідженнями було встановлено, що в більшості (80,2%) хворих на САХ із гіперІgЕ синдромом діагностована активна фаза хронічної EBV- і/або HSV $_{1/2}$ -інфекції на тлі застосування базової терапії проводилося противірусне лікування з призначенням інозин пронабекс і/або ацикловіру за вище вказаною схемою. Після проведеного комплексного лікування спостерігалось зменшення загального сироваткового ІgЕ в 1,58 рази ($p < 0,05$); антизапальної *miR-146a* (1,40 рази); числа В-лімфоцитів – в 1,37 рази ($p < 0,05$), $CD3^+HLA\ DR^+$ -лімфоцитів – в 1,29 рази ($p < 0,05$), $CD25$ -лімфоцитів з експресованим рецептором до ІЛ-2 – в 1,35 рази ($p < 0,05$) та зниження рівня ІЛ4 – в 1,59 рази ($p < 0,01$), ІЛ5 – в 1,45 рази ($p < 0,05$). Після проведеного лікування еозинофілія спостерігалася тільки в 11 (12,09%) хворих на СВ, тобто зменшилась 8,27 рази. Імунологічна ефективність лікування становила 70,3%.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях автора: [31, 33, 34, 42, 48, 54, 61, 261, 263, 264].

РОЗДІЛ 13

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Системні аутоімунні хвороби (САХ) на сучасному етапі характеризуються наростанням поширеності в людській популяції (приблизно 12%) особливо в молодому працездатному віці. З огляду на активний розвиток системних та органних ускладнень у хворих на САХ, порушення їх якості життя, швидкий розвиток інвалідизації та підвищену летальність, є необхідність більш глибокого осмислення патогенетичних імунологічних та молекулярно-генетичних процесів, які відіграють домінуючу роль у особливостях перебігу САХ [216]. Під час вивчення аутоімунних захворювань очевидним є уявлення про механізми розвитку САХ, що пов'язано з активацією набутого імунітету, гіперпродукцією патогенних аутоантитіл, «дисбалансом» імунорегуляторних механізмів тощо [167]. На сьогодні патогенез багатьох САХ не вписується в рамки класичного розуміння механізмів розвитку даної патології, що потребує більш глибокого осмислення функції імунної системи з формуванням різних імунопатологічних синдромів [327]. Вони мають свої певні клініко-лабораторні, морфологічні особливості, свої наслідки щодо розвитку певних ускладнень та коморбідних станів [333]. Імунопатологічні синдроми можуть бути як однією з початкових і/або центральних ланок патогенезу захворювання, так і домінуючими в патогенезі системних ускладнень [283] і розвиватися внаслідок одночасного впливу вроджених і набутих дефектів генетичних регуляторів імунної відповіді, наприклад мутацій генів, що кодують продукцію субстанцій TLRs, miR-RNA тощо [111].

Участь низки опортуністичних інфекцій у формуванні імунопатологічних синдромів є контрверсійною: чи активовані інфекції одноосібно виступають епігенетичними чинниками розвитку САХ, чи є чинником формування імунозалежних ускладнень у таких хворих [89, 145]. Особливий інтерес становить вплив хламідійної інфекції в розвитку

системних ушкоджень суглобів [8, 20], зокрема у хворих на ревматоїдний артрит (РА); простої гепетичної інфекції – у виникненні периферійних нейропатій на тлі системного червоного вовчака [393] і псоріатичної хвороби (ПХ); Епштена-Барр вірусу – у розвитку системних васкулітів (СВ) [104, 146]. Важливим є аналіз роботи TLR на імунокомпетентних клітинах за умов активації цих інфекцій у хворих на різні види САХ [2, 147], а також вплив гіперімунокоплексних наслідків на процеси апоптозу цих клітин та їх участь у формуванні аутоіmunних пошкоджень, що також відноситься до дискусійного питання [186]. Влив аутоіmunного запалення на комплекс Хагемана є добре відомий, але чомусь тільки в певній частині пацієнтів ровивається вторинний антифосфоліпідний синдром. Це питання також залишається відкритим і потребує невідкладного вирішення [376] як і питання щодо патогенезу та лікування кріоглобулінемічних васкулітів [299, 383].

Є цікаві розробки, присвячені імунозалежним коморбінтним процесам – аутоіmunним та гіперергічним, що пов'язані з посиленою продукцією IgE у хворих на САХ (зокрема при СЧВ, СВ, РА, ПХ). При цьому виникають питання – які патогенетичні механізми пов'язують ці хвороби між собою і які особливості їх перебігу? Саме ці нозології дають найбільшу кількість ускладнень, що призводять до швидкої інвалідизації хворих [93]. Особливо актуальним є питання епігенетичного впливу системи miR на імунопатогенез вказаних хвороб та формування ускладнень при цьому [162, 417].

Тому, метою дослідження було: оптимізація діагностики та розробка підходів до комплексної терапії супроводу хворих на системні аутоіmunні хвороби на основі вивчення іmunних, імунозалежних та молекулярно-генетичних механізмів формування імунопатологічних синдромів.

Згідно з метою дослідження були поставлені наступні завдання: 1) оцінити в експерименті здатність *Chlamydia trachomatis* до персистенції та роль апоптичних процесів мононуклеарів при цьому; 2) оцінити частоту формування та охарактеризувати іmunні, імунозалежні й молекулярно-генетичні особливості формування синдромів активації інфекцій,

спричинених *Chlamydia trachomatis*, вірусами простого герпесу 1 і 2 типів, Епштейна-Барр вірусом; 3) дослідити частоту розвитку, імунні, імунозалежні та молекулярно-генетичні механізми формування гіперімунокомплексного синдрому у хворих на системні аутоімунні хвороби; 4) оцінити частоту розвитку, імунні, імунозалежні та молекулярно-генетичні механізми формування кріоглобулінемічного синдрому у хворих на системні аутоімунні хвороби; 5) вивчити поширеність, імунні, імунозалежні та молекулярно-генетичні механізми розвитку антифосфоліпідного синдрому у хворих на системні аутоімунні хвороби; 6) провести аналіз поширеності, вивчити імунні, імунозалежні та молекулярно-генетичні механізми формування реакінового гіперIgE синдрому у хворих на системні аутоімунні хвороби; 7) розробити математичні моделі прогнозування розвитку різних коморбінних імунопатологічних синдромів у пацієнтів із системними аутоімунними хворобами; 8) оцінити фармакотерапевтичну та фармакоекономічну доцільність терапії супроводу імуноратологічних синдромів у хворих на системні аутоімунні хвороби; 9) розробити схеми лікування коморбінтних імунопатологічних синдромів у хворих на системні аутоімунні хвороби та оцінити їх ефективність.

У методологічному плані робота проводилася за принципом різнорівневого дослідження з вивченням суб'єктивних та об'єктивних даних обстеження хворих. При аналізі отриманих результатів використовувався системний підхід, що базувався на зіставленні результатів загальних клінічних, лабораторних та спеціальних імунологічних та молекулярно-генетичних обстежень.

Висунуті положення і висновки наукового дослідження представлені в матеріалах обстеження 445 хворих на системні аутоімунні хвороби (САХ), які були поділені на групи залежно нозологічних форм та клініко-імунологічних синдромів, що були сформовані на тлі основного захворювання. Пацієнти були обох статей віком від 18 до 75 років (середній вік – $38,1 \pm 9,9$ років, чоловіки – 128 (28,2%), жінки – 327 (72,8%). Як видно з

розрахунків більшість хворих становили жінки. Щодо вікового розподілу, то більша частина хворих знаходилася в молодій віковій категорії 25–44 роки (66,8%).

Усі 455 хворих на (СAX) були поділені на групи за нозологічними формами: системний червоний вовчак (СЧВ) – 85 хворих, системні васкуліти (СВ) – 113 хворих, ревматоїдний артрит (РА) – 145 хворих, псоріатична хвороба – 112 хворих, у яких були діагностовані наступні імунopatологічні синдроми: 1) синдром активованих імунотропних інфекцій (хламідійна й вірусна інфекції, викликані вірусами простого герпесу (HSV $\frac{1}{2}$) та вірусом Епштейна-Барр (EBV); 2) аутоімунний синдром (гіперімунокомплексний, кріоглобулінемічний, антифосфоліпідний); 3) реагінний гіперIgE синдром. Із вказаних хворих були виокремлені 75 пацієнтів (15 хворих на СЧВ, 23 хворих на СВ, 25 хворих на РА і 12 хворих на ПХ), яким було проведено дослідження тільки на наявність маркерів хламідійної інфекції.

Встановлення діагнозу хворим із різними нозологіями СAX здійснювали згідно з критеріями діагностики міжнародних та національних Протоколів. Для підтвердження основного діагнозу та наявності супутньої патології, хворим проводилися клінічні, загальні лабораторні, імунологічні, молекулярно-генетичні обстеження та інструментальні дослідження.

Верифікація латентної чи активної фази хронічної HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції, EBV-інфекції та *C. trachomatis* здійснювалась на підставі ідентифікація ДНК збудників одночасно в кількох біосередовищах (у крові, слині, зішкрібі слизових) та виявлення специфічних імуноглобулінів класів IgM, IgG до антигенів збудників. Визначення специфічних імуноглобулінів класів IgM та IgG HSV $\frac{1}{2}$, IgM, IgG до VCA і IgG EBNA, IgM, IgG до *Chlamidia trachomatis* проводили за допомогою імуноферментного аналізу згідно з методичними рекомендаціями, що додаються до стандартних наборів реактивів із використанням аналізатора Stat Fax® 303 Plus. Визначення специфічної ДНК *Chlamidia trachomatis*, HSV $\frac{1}{2}$ й EBV проводили за допомогою методу

полімеразної ланцюгової реакції згідно з методичними рекомендаціями, що додаються до стандартних наборів реактивів «UBI» (США).

Рівень miR-146a та miR-155 у сироватці крові визначали із застосуванням методики TaqMan [90] методом зворотної транскрипції й полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі з використанням набору High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit («Applied Biosystems», USA), специфічних праймерів для miR-155 і тотальної РНК. Дослідження експресії рецептора TLR9 виконували з використанням набору реагентів (моноклональні антитіла CD123, TLR9 (CD289), CD HLA-DR) (Німеччина) методом проточної цитофлюориметрії. Визначення рівня INF- α (у крові і слині), IL2, IL4, IL5, IL10, антифосфоліпідних АТ, концентрації загального IgE, рівня протеїну-60 теплового шокowego та основного мембранного білка хламідій (MOMP) у сироватці крові проводили за допомогою імуноферментного аналізу згідно з методичними рекомендаціями, що додаються до стандартних наборів реактивів із використанням аналізатора Stat Fax® 303 Plus. Фагоцитарну активність нейтрофілів та моноцитів, популяційний і субпопуляційний склад лімфоцитів досліджували на проточному цитофлюориметрі FACS Calibur («Becton Dickinson», USA) з використанням програмного забезпечення Cell Quest (Becton Dickinson Immunocytometry System і програмного забезпечення MultiSET, використовуючи тест-системи фірми «Becton Dickinson» (США).

Оцінку апоптичної та вторинно-некротичної загибелі гранулоцитів та мононуклеарних клітин проводили за допомогою іноваційної технології ApoLect [13].

Концентрацію ЦІК визначали за допомогою методу селективної преципітації ЦІК у присутності поліетиленгліколю (ПЕГ) з подальшим визначенням концентрації білка в преципітаті.

Кількість кріоглобулінів і кріофібриногену в сироватці крові визначали преципітаційними методами. Концентрацію кріобілків оцінювали спектрофотометрично при довжині хвилі 280 нм на СФ-46, використовуючи

коефіцієнт екстинкції 1,4, який розраховали на підставі калібрувальної кривої, побудованої за допомогою комерційного препарату ліофілізованого фібриногену людини.

Дослідження рівня С3-компонента комплементу в крові проводили за допомогою імунотурбодиметричного аналізу на аналізаторі COBAS 6000 (Швейцарія), з використанням тест-системи фірми Roche Diagnostics (Швейцарія).

Для оцінки витрат на фармакотерапію супроводу імунopatологічних синдромів САХ був проведений ABC-аналіз, як інструмент дослідження витрат на придбання лікарських засобів. ABC-аналіз передбачає розподіл ЛЗ від найбільш до найменш затратних залежно від їх питомої ваги серед показників загального призначення ЛЗ.

Для оцінки ефективності у фармакотерапії супроводу САХ використання лікарських засобів був проведений VEN-аналіз для розподілу ліків на категорії V, E та N з урахуванням нормативних документів (стандарти медичної допомоги, клінічні протоколи, Державний формуляр ЛЗ, Національний перелік основних ЛЗ) та принципів доказової медицини й доказової фармації (докази ефективності, якості, безпечності, економічності, доступності ЛЗ).

Експериментальні дослідження здійснювали з використанням лабораторних тварин. Ступінь синтезу МОМР оцінювали за допомогою забарвлення клітин моношару моноклональними видоспецифічними антитілами до МОМР (діагностичний набір РекомбіСлайд Хламідія), синтез ЛПС – використовуючи діагностику з моноклональними антитілами до родоспецифічного епітопу ЛПС хламідій (ХлаМоноСкрин, ЗАО «Ниармедик+»), кількість та розмір включень за допомогою забарвлення за методом Мая-Грюнвальда-Гімзи. Використовували електронну мікроскопію для виявлення ретикулярних тілець збудника; гістологічні імунофлюоресцентні дослідження тканин уражених органів. Для вивчення впливу різних видів хламідій на розвиток апоптозу використовували

перещеплювані клітинні лінії L929 та Her-2. Збудники культивувалися на чутливих клітинних лініях за стандартною методикою [94, 101]. Особливістю культивування лабораторного штаму *S. pneumoniae* K6 було використання безсироваткового середовища. Для оцінки ступеня інфікованості клітинного моношару частина накривних скелець забарвлювалася за методом Мая-Грюнвальда-Гімзи. Для вивчення апоптозу накривні скельця з моношаром послідовно забарвлювали моноклональними антитілами до родоспецифічного епітопу ЛПС хламідій та водним розчином бромистого етидію. Кількість інфікованих, живих та мертвих апоптичних клітин підраховували за допомогою люмінесцентної мікроскопії.

Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою загальноприйнятих методів варіаційної статистики із застосуванням пакету прикладних програм «MP Exel XP» та «Statistica SPSS 10.0 for Windows».

Проводили визначення середнього арифметичного, квадратичного відхилення та середньої помилки середнього арифметичного. Вірогідність результатів оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента (для парних або незалежних груп даних), при порівнянні частоти змін користувалися методом Фішера та критерієм χ^2 . Вірогідними вважали відмінності при $p < 0,05$. Зв'язок показників визначали на основі кореляційного аналізу за Спірманом. Для встановлення чинників, які при поєднаній дії мають достовірний вплив на виникнення імунопатологічних синдромів у пацієнтів із САХ, було застосовано покроковий метод логістичної регресії з поступовим включенням вірогідних ознак за методом Вальда. Отримані коефіцієнти моделі аналізувалися за допомогою критерію ксі-квадрат. Розрахунки проводились із використанням програмного забезпечення RStudio v. 1.1.442 та R Commander v.2.4–4.

Виходячи із поставлених завдань на першому етапі після проведення необхідного переліку клініко-інструментальних та лабораторних досліджень були проведені додаткові дослідження для верифікації імунопатологічних синдромів (ідентифікація ДНК збудників та специфічних імуноглобулінів,

визначення рівня ЦіК і С3-компоненту комплементу, кріоглобулінів й крофібриногену, антифосфоліпідних антитіл, загального сироваткового IgE тощо. Для визначення імунозалежних та молекулярно-генетичних досліджень здійснювали визначення мікроРНК, у т.ч. вірусу Епштейна-Барр (BART13 і BART15; рівень експресії TLR9 імунокомпетентними клітинами; захоплюючи й окисну здатність нейтрофілів і моноцитів, фенотиповий склад лімфоцитів, активність апоптичних процесів і показники гуморальної ланки імунної системи хворих, у т.ч. рівень цитокінів тощо. Так, гіперімунокомплексемія (ГІК) була ідентифікована у 258 (67,7%) пацієнтів із середньою концентрацією ЦіК $6,62 \pm 1,93$ г/л при нормі $3,52 \pm 0,48$ г/л. Кріоглобулінемічний синдром (КГС) був ідентифікований у 118 (31,1%) пацієнтів, більшість яких становили жінки (58,5%) із середньою концентрацією кріоглобулінів $1,68 \pm 0,33$ г/л при нормі $0,48 \pm 0,10$ г/л. Серед хворих із реакіновим гіперIgE синдромом концентрація загального сироваткового IgE коливалася в межах 101–200 МО/мл із середнім значенням IgE – $172,9 \pm 32,1$ МО/мл. У 41 (45,1%) хворих на САХ із реакіновим гіперIgE синдромом виявлена еозинофілія легкого ступеню, у яких число еозинофілів у крові коливалось у межах 0,6–1,5 Г/л. АФС діагностували на основі анамнестичних, клінічних та лабораторних даних (присутність у плазмі вовчакового антикоагулянту та/або антикардіоліпінових антитіл класу IgG або IgM у середній або високій концентрації та/або антитіл до $\beta 2$ -глікопротеїну I, виявлених не менш ніж 2 рази з інтервалом не менш ніж 12 тижнів; дані коагулограми).

Ретельно були вивчені особливості клінічного перебігу всіх вказаних коморбідних імунопатологічних синдромів.

На основі отриманих результатів визначені прогностичні маркери, математичні моделі ризику формування ІПС. Хворим на САХ була проведена супутня терапія залежно від наявності певного імунопатологічного синдрому. Запропоновано хворим на САХ етіотропна й патогенетична

терапія супроводу на тлі базового лікування за умов ІПС та доведена її фармако-економічна доцільність застосування.

Результатом комплексного клініко-лабораторного та імунологічного дослідження було виокремлення у хворих на САХ наступних імунопатологічних синдромів із визначенням їх поширеності: Синдром активованої *C. trachomatis* (40,0%); Синдром активованої HSV^{1/2}-інфекції (22,8%); Синдром активованої EBV-інфекції (61,2%); Гіперімунокомплексний синдром (67,7%); Кріоглобулінемічний синдром (31,1%); Антифосфоліпідний синдром (15,0%); Реагіновий гіперIgE синдром (23,9%). Сьогодні серед багатьох тригерних чинників розвитку аутоагресії лідируюче місце належить бактерійно-вірусних збудникам. Існують численні дані про глобальне поширення серед населення України персистуючих внутрішньоклітинних збудників, у т.ч. хламідій та групи герпесвірусів (вірусів простого герпесу 1 і 2 типів, Епштейна-Барр вірусу, вірусу герпесу людини 6 типу тощо). Інфекції можуть викликати аутоімунні хвороби через реалізацію двох механізмів: молекулярну мімікрію й надлишкову активацію аутореактивних лімфоцитів [111].

Серед пацієнтів із ДНК(+) *Chlamydia trachomatis* було – 12 (40,0%) чоловіків, 18 (60,0%) – жінок, віком – 18–54 роки (середній вік хворих становив – $36,1 \pm 6,9$ років). Звертає на себе увагу, що більша частина хворих відносилася до молодшої працездатної вікової групи 21–42 роки (відповідно 71,4%). ДНК *Chlamydia trachomatis* була ідентифікована одночасно в крові, слині та зішкрібах слизових в одного (3,3%) хворого, одночасно в слині та зішкрібах слизових у трьох (10,0%) та тільки в зішкрібах слизових, у т.ч. уrogenітального каналу – в 26 (86,7%).

Хронічний перебіг хламідіозу характеризується наявністю в крові пацієнтів специфічних IgM, IgA і IgG, рівні яких вказувати на хронічний характер перебігу інфекції. Так, виявлення стабільно низьких рівнів специфічних IgA упродовж тривалого періоду часу може свідчити про резистентність збудника на тлі повної відсутності симптомів захворювання, а

зниження специфічних IgA – про успішну терапію. Білки теплового шоку (HSP) – стресові білки, які продуцуються для захисту від імунної системи господаря, знаходиться на поверхні хламідійної клітини навіть у латентній фазі хронічної хламідійної інфекції [109], однак після специфічного лікування їх вміст знизився.

Проведений нами аналіз щодо виявлення ДНК HSV^{1/2} та EBV та наявності до них специфічних імуноглобулінів показав їх широке поширення серед хворих на САХ. Так, серед хворих на САХ домінував EBV, причому з максимальною частотою – у хворих із кріоглобулінемічним синдромом (69,2%) і мінімальною частотою – у хворих з антифосфоліпідним синдромом (48,3%). Найбільша кількість хворих на САХ з активованою HSV^{1/2} ми спостерігали серед пацієнтів з антифосфоліпідним синдромом, у яких частіше траплявся комплексний вплив на імунозалежні механізми HSV^{1/2} й EBV.

МікроРНК, як основні регулятори експресії генів, відіграють важливу роль у регуляції функції імунної системи, нормальної імунної відповіді й розвитку аутоімунних реакцій. Експресія miR-146a й miR-155 пов'язана з хронічним запаленням, у т.ч. аутоімунними [359].

Вивчення впливу мікроРНК та BART на розвиток САХ на тлі активної та латентної хронічної EBV-інфекції показало наступні результати. У пацієнтів на САХ з EBV ДНК(+) вміст miR-155 – виявився у 1,75 раза більшим, а miR-146a – у 2,50 раза меншим порівнюючи з хворими з САХ з EBV ДНК(–) ($p < 0,05$).

У хворих на САХ із ГІКС спостерігалось вірогідно більша в 1,50 раза ($p < 0,05$) концентрація miR-155 та в 1,50 раза ($p < 0,05$) менша концентрація miR-146a порівнюючи з хворими САХ з нормальним вмістом ЦІК. Найвищий рівень miR-155 і найнижчий рівень miR-146a виявився у хворих на СВ. У хворих на САХ з кріоглобулінемічним синдромом порівнюючи з хворими на САХ без КГС спостерігався менший у 1,56 раза вміст miR-146a та більший у 2,17 раза miR-155 ($p < 0,05$), особливо у хворих на СВ. У хворих на САХ із

АФС порівнюючи з хворими на САХ без АФС спостерігалось більший в 1,50 раза рівень прозапальної miR-155 ($p<0,05$). У хворих на САХ з реакіновим гіперІgЕ синдромом, особливо у хворих на СЧВ і СВ, рівень прозапальної miR-155 був більший у 2 рази ($p<0,01$), а антизапальної miR-146a – в 1,40 раза порівнюючи з хворими на САХ із нормальною концентрацією загального сироваткового ІgЕ. У хворих на СВ і СЧВ виявлено вірогідно низький рівень антизапальної miR-146a і високий рівень прозапальної miR-155 порівнюючи з хворими на РА та псоріатичну хворобу ($p<0,05$). Вказані зміни часто сприяють посиленню хронічного запального процесу та активації аутоімунних реакцій [258, 378]

Отже, у хворих САХ на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції виявлені несприятливі прогностичні чинники щодо подальшого розвитку аутоімунного процесу, на що вказують зниження експресії miR-146a, підвищення експресії miR-155, висока концентрація вірусних miR, особливо miR-BART-13. Окрім цього, низький рівень експресії miR-146a призводить до втрати супресивних властивостей регуляторних Т-лімфоцитів (Treg), зниженню секреції ІФН- γ , що у свою чергу, негативно впливає на фагоцитарну активність, що збігається з даним та аналогічним висновкам інших дослідників [434].

Вірусні miR-BART-13 і BART-15 були ідентифіковані тільки у хворих САХ на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції й не виявлялися у хворих із ДНК(–) EBV ($p<0,001$). miRNA EBV забезпечують вірус додатковими засобами для ухилення від впливу імунної системи, в т.ч. інгібувати продукцію ІФН I типу. Таким чином, орієнтуючись на ці шляхи, BART miRNA погіршують стан вродженого імунітету, а також гарантують експресію власних та деяких латентних протеїнів. EBV miRNA володіють глобальним впливом на клітинну експресію miRNA на В-лімфоцитах та епітеліальних клітинах, що сприяє тривалій персистенції EBV, продукції прозапальних цитокінів та активації В-клітин [253]. Наші дані, отримані в процесі дослідження (активація В-лімфоцитів, зниження продукції

інтерферонів, підвищення синтезу прозапальних цитокінів) підтверджують результати вказаних досліджень.

Широкий спектр лігандів TLR і презентація цих рецепторів на багатьох клітинах сприяють залученню TLR у патогенез багатьох захворювань. Дефекти системи TLR, такі як порушення розпізнавання лігандів, експресії TLR, трансдукції сигналу, продукції ефекторних молекул, а також поліморфізм генів TLR можуть призвести до розвитку важких інфекційних захворювань, аутоімунних хвороб, алергопатології тощо. Дефекти молекул, що беруть участь у трансдукції сигналу від TLR, лежать в основі підвищеної чутливості до інфекцій [1, 2].

Проведені нами дослідження показали, що у хворих на САХ з активною фазою хронічної хламідійної інфекції рівень експресії TLR9 гранулоцитами був в 1,75 раза вищим, ніж у хворих на САХ із латентною фазою ($p < 0,05$) хламідійної інфекції, причому у хворих на СВ рівень експресії TLR9 був вірогідно вищим в 1,40 раза, ніж у хворих на РА, що сприяло формуванню більш тяжкого перебігу СВ [172, 178].

У хворих на САХ з активною фазою хронічної HSV $^{1/2}$ -інфекції порівнюючи з хворими з латентною формою HSV $^{1/2}$ -інфекції експресія TLR9 була більшою в 1,50 раза ($p < 0,05$) у моноцитах і в 1,69 раза ($p < 0,05$) – у лімфоцитах на тлі незначно підвищеної експресії цих рецепторів у гранулоцитах. У хворих на РА виявлений найвищий рівень експресії TLR9 моноцитами та лімфоцитами. У хворих на РА рівень експресії TLR9 в моноцитах був більшим у 1,71 раза, ніж у хворих на СВ ($p < 0,05$), в 1,32 раза, ніж у хворих на СЧВ ($p > 0,05$) і у 2 рази більшим, ніж у хворих на псоріатичну хворобу ($p < 0,01$). Експресія TLR9 лімфоцитами у хворих на РА була в 1,61 раза більшою, ніж у хворих на псоріатичну хворобу ($p < 0,01$).

У хворих на САХ з EBV ДНК(+) порівнюючи з хворими на САХ з EBV ДНК(–) спостерігалось вірогідне посилення у 2,88 раза ($p < 0,01$) експресії TLR9 в моноцитах, у 2,08 раза ($p < 0,01$) – у лімфоцитах на тлі тенденції до збільшення цих рецепторів у гранулоцитах. Більш виражена

експресія рецептору TLR9 була виявлена в клітинах хворих на СЧВ і СВ. Таким чином, було доведено, що TLR9 активно беруть участь у формуванні аутоімунних захворювань, а наявність активної EBV-інфекції може через пряму та непряму активацію Т-клітин і аутореактивних В-лімфоцитів сприяти загостренню і прогресуванню аутоімунних захворювань [178].

У хворих на САХ на тлі ГІКС порівнюючи з хворими на САХ із нормальним рівнем ЦІК ми спостерігали вищу експресію TLR9 в моноцитах у 1,86 раза ($p < 0,05$), у лімфоцитах – в 1,42 раза ($p < 0,01$). Експресія TLR9 була найвищою в моноцитах, лімфоцитах, а також у гранулоцитах хворих на СВ та СЧВ.

У хворих на САХ із КГС порівнюючи з хворими без кріоглобулінемії була виявлена більша в 1,71 раза ($p < 0,05$) експресія TLR9 в моноцитах, в 1,24 раза ($p < 0,05$) – в лімфоцитах.

У хворих на САХ з антифосфоліпідним синдромом порівнюючи з хворими на САХ без антифосфоліпідного синдрому спостерігалася більша в 1,83 раза ($p < 0,05$) експресія TLR9 ($p < 0,05$) в моноцитах, в 1,29 раза ($p < 0,05$) – в лімфоцитах і в 1,77 раза ($p < 0,01$) більша в гранулоцитах. Більш інтенсивна експресія TLR9 в моноцитах, лімфоцитах та гранулоцитах спостерігалася у хворих на СЧВ і СВ.

Таким чином, при синдромі активованих вірусних інфекцій (HSV $_{1/2}$ -, EBV-інфекції) виявлена більш активна експресія TLR9 моноцитами й лімфоцитами, особливо у хворих на САХ з активною фазою EBV-інфекції. У хворих на САХ з АФС і активною фазою хронічної хламідійної інфекції рівень експресії TLR9 гранулоцитами (особливо в хворих на СВ) був більш значним, ніж у лімфоцитах і моноцитах. У хворих на САХ із коморбідним аутоімунним синдромом більш інтенсивно в патологічних процес втягувалися моноцити, меншою мірою – лімфоцити.

Отже, підтверджено, що інфекція є одним з основних чинників, що впливають на зміну експресії TLRs. При цьому рівень експресії TLRs безпосередньо корелював з тяжкістю процесу, що в деяких випадках дає

змогу розглядати ці рецептори як ранні маркери інфекції. Залежно від характеру патогену спостерігається збільшення експресії певних TLRs. При цьому відбувається активізація синтезу та секреції прозапальних цитокінів, що призводить до розвитку запальної відповіді з підключенням усіх можливих систем захисту від інфекційних збудників [379, 380].

Окрім цього, сигналізація через TLR9 на ефektorні CD4⁺-Т-клітини індукуює NF-κB-залежне їх виживання, модулюючи диференціювання і функції Th17 [35, 200, 203, 282]. Тобто, всі вказані дослідження свідчать про те, що TLR9 може відігравати важливу роль у патогенезі різних аутоімунних захворювань, що підтверджено результатами наших досліджень.

За ступенем зміни фагоцитарних реакцій можна, з одного боку, оцінювати резерви імунної відповіді, з іншого — визначати інтенсивність та динаміку інфекційних чи неінфекційних патологічних процесів [121].

У всіх хворих на САХ захоплююча й оксидна активність фагоцитів була зниженою. Так, у хворих на САХ із *C. trachomatis* ДНК(+) спонтанна захоплююча і стимульована захоплююча здатність нейтрофілів виявилася нижчою ($p < 0,05$), ніж у хворих на САХ із *C. trachomatis*. ДНК(–) відповідно в 1,57 і 1,31 раза. Більш виражені зміни фагоцитарної активності виявлені у хворих цієї групи спостерігалися при СВ. У хворих на САХ з активованою фазою HSV^{1/2}-інфекції порівнюючи з латентною фазою інфекції встановлено зниження в 1,34 раза ($p < 0,05$) стимульованої оксидної здатності моноцитів. Окрім цього, у хворих зі СЧВ і СВ стимульована оксидна здатність моноцитів виявилася вірогідно вищою ($p < 0,05$), ніж у хворих на РА і псоріатичну хворобу. У хворих на САХ із ДНК(+) EBV порівнюючи з хворими на САХ із ДНК(–) EBV спостерігалася зменшення в 1,24 раза спонтанної захоплюючої здатності моноцитів та збільшення в 1,58 раза спонтанної оксидної здатності моноцитів ($8,12 \pm 1,02\%$, $p < 0,05$). Більш глибокі зміни фагоцитарної здатності моноцитів і нейтрофілів були виявлені у хворих на СЧВ. У хворих на САХ із ГІКС порівнюючи з хворими з нормальним рівнем ЦІК встановлено зниження в 1,24 раза ($p < 0,05$)

стимульованої захоплюючої здатності моноцитів та збільшення в 1,67 рази ($p<0,05$) спонтанної оксидної здатності нейтрофілів ($p<0,05$). У хворих на САХ із КГС порівнюючи з хворими без КГС встановлено зниження в 1,59 рази спонтанної захоплюючої здатності моноцитів і в 1,21 рази – стимульованої захоплюючої здатності моноцитів ($p<0,05$). У хворих на САХ з ГКС спостерігалася збільшення в 1,67 рази спонтанної оксидної і в 1,21 рази – стимульованої оксидної здатності нейтрофілів порівнюючи з хворими на САХ без КГС. У хворих на САХ з антифосфоліпідним синдромом спостерігалася вірогідне підвищення в 1,45 рази ($p<0,05$) спонтанної оксидної здатності нейтрофілів на тлі зниження в 1,20 рази ($p<0,05$) стимульованої оксидної здатності моноцитів, особливо у хворих на СЧВ, СВ. У хворих на системні аутоімунні хвороби з гіперIgE синдромом встановлено тенденція до зниження спонтанної і стимульованої поглинальної здатності нейтрофілів та моноцитів на тлі тенденції до посилення спонтанної та стимульованої оксидної здатності цих клітин.

Отже, у хворих на САХ на тлі коморбінтних синдромів спостерігалася функціональна перебудова клітин фагоцитарної системи. Якщо, при активованій хронічній хламідійній інфекції більшою мірою відбувалося пригнічення захоплюючої здатності нейтрофілів, при HSV^{1/2}-інфекції – зниження тільки резервної оксидної здатності моноцитів, то при EBV-інфекції на тлі зниження спонтанної захоплюючої здатності моноцитів спостерігалася підвищення спонтанної оксидної здатності нейтрофілів та моноцитів, що посилювало запальні, у т.ч. аутоімунні процеси, особливо у хворих на СЧВ і СВ. У хворих на САХ на тлі ГКС, КГС і гіперIgE-синдрому більшою мірою відбувалося пригнічення резервної, меншою мірою спонтанної захоплюючої здатності моноцитів, а в хворих з АФС на тлі зниження резервної оксидної здатності моноцитів спостерігалася підвищення спонтанної оксидної здатності нейтрофілів.

Таким чином, фагоцитоз у хворих на САХ супроводжувалася частковим пригніченням спонтанних і резервних захоплюючих можливостей

нейтрофілів на тлі активованої ГІКС, АФС, *C. trachomatis*-інфекції. У хворих на САХ з іншими імунopatологічними синдромами спостерігалось пригнічення захоплюючої здатності моноцитів. Спонтанна оксидна здатність моноцитів і нейтрофілів виявилась посиленою у хворих на САХ з активованою EBV-інфекцією та хворих з АФС, 38,6% яких знаходились в активній фазі хронічної EBV-інфекції.

З погляду імунopatогенезу, аутоімунні захворювання необхідно розглядати, використовуючи дві позиції сучасної імунології. З одного боку, наявність у хворих з аутоімунною патологією досить великої кількості різноманітних аутоантитіл, активації цитотоксичних лімфоцитів і інших клітин, з іншого боку – недостатню функціональну активність класичних клітин супресорів. У патогенезі аутоімунних хвороб особливу роль відіграють Treg-лімфоцити – важливі учасники підтримки імунотолерантності в організмі. На теперішній час проведена велика кількість досліджень із метою оцінки кількості та функціональної активності цитотоксичних, Treg-лімфоцитів та активованих літин у таких хворих [117]. Так, у хворих на САХ із *C. trachomatis* ДНК(+) кількість NK-клітин виявилось в 1,45 раза більшим ($p < 0,05$) порівнюючи з хворими на САХ із *C. trachomatis* ДНК(–). У хворих на САХ з активною фазою хронічної HSV $_{1/2}$ -інфекції порівнюючи з латентною фазою спостерігалась більша в 1,23 раза кількість Т-цитотоксичних лімфоцитів, в 1,45 раза кількість CD3⁺HLADR⁺-лімфоцитів, в 1,51 раза більша кількість CD16⁺/56⁺– лімфоцитів ($p < 0,05$). Вказані зміни фенотипового складу лімфоцитів були більш вираженими у хворих на СЧВ і СВ. Аналіз популяційного й субпопуляційного складу лімфоцитів показав, що у хворих на САХ із ДНК(+) EBV порівнюючи з хворими з ДНК(–) EBV встановлено більша в 1,29 раза ($p < 0,05$) кількість CD3⁺/8⁺-лімфоцитів, в 1,35 раза ($p < 0,05$) кількість CD19⁺- лімфоцитів та в 1,81 ($p < 0,05$) раза більша кількості CD4⁺/25⁺-лімфоцитів. Більш значні підвищення В-лімфоцитів ($p < 0,05$), CD25⁺- ($p < 0,05$), CD3⁺HLADR- ($p < 0,05$) та CD4⁺/25⁺-лімфоцитів ($p < 0,05$) спостерігались у хворих на СЧВ. У хворих на САХ із

гіперімунокомплексним синдромом порівнюючи з хворими на САХ із нормальним рівнем ЦІК спостерігалось збільшення в 1,21 раза ($p < 0,05$) числа Т-хелперів, в 1,36 раза ($p < 0,05$) $CD3^+HLADR^+$ -лімфоцитів. У хворих на САХ із кріоглобулінемічним синдромом порівнюючи із хворими на САХ із нормальним вмістом кріоглобулінів спостерігалось збільшення Т-цитотоксичних лімфоцитів у 1,21 раза ($p < 0,05$), НК-клітин – в 1,38 раза ($p < 0,05$), В-лімфоцитів – в 1,33 раза ($p < 0,05$) на тлі зниження в 1,49 раза ($p < 0,05$) кількості регуляторних $CD4^+/25^+$ -клітин. У хворих на САХ з АФС порівнюючи з хворими без АФС спостерігалось збільшення Т-цитотоксичних лімфоцитів – у 1,29 раза, В-лімфоцитів – в 1,51 раза, $CD25^+$ -лімфоцитів з рецептором до ІЛ2 – в 1,48 раза, $CD\ HLA\ DR^+$ -лімфоцитів – в 1,37 раза ($p < 0,05$). Більш значущі зміни популяційного та субпопуляційного складу лімфоцитів виявлені у хворих на СЧВ та СВ. У хворих на САХ із гіперІgЕ синдромом порівнюючи з хворими на САХ із нормальним вмістом ІgЕ спостерігалось збільшення в 1,44 раза кількості $CD19^+$ -лімфоцитів, в 1,24 раза – $CD3^+HLA\ DR^+$ -лімфоцитів та в 1,37 раза кількості $CD25^+$ -лімфоцитів ($p < 0,05$). У хворих на САХ із гіперІgЕ синдромом найбільш значущі зміни популяційного та субпопуляційного складу лімфоцитів виявлені у хворих на СВ.

Таким чином, у хворих на САХ спостерігалась активація цитотоксичних клітин (збільшення $CD8^+$ -лімфоцитів, НК-клітин) – особливо в пацієнтів із синдромом активованих інфекцій та з аутоімунними імунopatологічними синдромами; посилення запальних реакцій, у т.ч. аутоімунного генезу через збільшення активованих лімфоцитів ($CD25^+$ -лімфоцитів, $CD3^+HLA\ DR^+$ -лімфоцитів) – у хворих із синдромом активованих інфекцій, АФС, реагіновим гіперІgЕ синдромом; посилення аутоімунних реакцій за гуморальним типом (збільшення числа В-лімфоцитів) – у хворих з АФС, КГС, гіперІgЕ синдромом). Кількість $CD4^+/25^+$ -клітин у хворих на САХ із реактивованою EBV-інфекцією була підвищеною, що може розглядатися як компенсаторна захисна реакція, а у хворих із КГС –

зниження, що можна трактувати як виснаження й дизрегуляцію системи регуляторних клітин. Результати наших досліджень вказують на підвищену активацію імунних клітин і неефективність регуляції імунної системи в т.ч. за допомогою регуляторних Т-клітин (Treg), які мають захисну дію. Швидше за все, функціональний дисбаланс цих підтипів призводить до патологічних відповідей при аутоімунних захворюваннях, що збігається з даними інших дослідників [141, 297].

Проведені дослідження гуморальної ланки імунної системи у хворих на САХ із різними імунopatологічними синдромами показали, що в хворих на САХ із реактивованою *S. trachomatis*-інфекцією концентрація IgE була в 1,32 раза, а концентрація IgA – в 1,42 раза більшою ($p < 0,05$), ніж у хворих із *S. trachomatis* ДНК(–). У хворих на САХ з активованою фазою порівнюючи з хворими з латентною фазою хронічної HSV $_{1/2}$ -інфекції виявлено вищий в 1,29 раза ($p < 0,05$) рівень загального сироваткового IgE, в 1,59 раза ($p < 0,05$) – кріофібриногену. Найвища концентрація загального сироваткового IgE та ЦІК була у хворих на СЧВ та СВ, а найнижчий рівень С3-компонента комплементу – у хворих на СЧВ. Вміст кріоглобулінів і кріофібриногену виявився найвищими в крові хворих на СЧВ. Підвищений рівень вказаних імуноглобулінів, особливо у хворих з *S. trachomatis*-інфекцією, виступає маркерами як гострої, так і загострення хронічної форми інфекції, а також може свідчити про залучення в патологічний процес слизових оболонок із високим ризиком їх гіперсенситивності [8, 20]. Вміст кріоглобулінів був вірогідно ($p < 0,05$) високим у хворих в активній фазі хронічної EBV-інфекції, ніж у хворих в латентній фазі інфекції. Окрім цього, у хворих дослідних груп був виявлений підвищений рівень кріофібриногену. У хворих на САХ із ГІКС порівнюючи з хворими на САХ із нормальним вмістом ЦІК спостерігалось збільшення у 2,47 раза кріоглобулінів, в 1,90 раза кріофібриногену та зменшення в 1,55 раза вмісту С3-компонента комплементу ($p < 0,05$). Більш значущі зміни виявлено у хворих на СЧВ та СВ. У хворих на САХ із КГС, особливо при СВ спостерігалось збільшення у 1,42

раза ($p<0,05$) загального сироваткового IgE, в 1,31 – рівня ЦІК ($p<0,05$), зменшення в 1,32 ($p<0,05$) раза рівня С3-компонента комплементу порівнюючи з хворими на САХ без КГС. У хворих на САХ з АФС порівнюючи з хворими на САХ без АФС виявилася більша концентрації ЦІК – в 1,34 раза ($p<0,05$), кріофібриногену в 3,80 раза ($p<0,05$) та зменшення в 1,38 раза ($p<0,05$) вмісту С3-компонента комплементу. Більш значущі вказані зміни спостерігались у хворих на СЧВ і СВ.

Таким чином, у хворих на САХ із синдромом активованих інфекцій та з КГС спостерігалось вірогідне збільшення загального сироваткового IgE, що можна пояснити тригерним впливом інфекційних чинників у хворих вказаних груп. Висока концентрація ЦІК домінувала у хворих із ГІКС, КГС і АФС. Особлива увага клініцистів повинна бути звернена на наявність кріоглобулінів і кріофібриногену в хворих на САХ, у першу чергу при СЧВ і СВ з активованою хронічною HSV $^{1/2}$ -інфекцією й EBV-інфекцією, ГІКС, АФС щодо ураження нирок із можливою протеїнурією, мікрогематурією, розвитком нефротичного синдрому, гломерулонефриту або ниркової недостатності; HCV-інфекції чи лімфопроліферативних захворювань [205, 299]. Наявність кріоглобулінів і кріофібриногену у хворих вказаних груп можна пояснити результатами нашого дослідження щодо пошкодження моноцитарно-макрофагальної системи, що стало причиною зниженого кліренсу антигенів і імуноглобулінів, активацією В-лімфоцитів із гіперпродукцією антитіл, що призводить до накопичення кріоглобулінів в загальній циркуляції, у першу чергу у хворих на СЧВ, СВ.

Сьогодні однозначно є думка про те, що відсутність елімінації апоптотичних клітин може призвести до розвитку аутоімунних процесів. Безсумнівно, дефект апоптозу може сприяти розвитку аутоімунного процесу і формувати сприятливе тло для розвитку аутоімунних хвороб, однак для розвитку повної клінічної картини необхідні поломки багатьох імунорегуляторних механізмів. У хворих на САХ із ГІКС порівнюючи з хворими на САХ із нормальним вмістом ЦІК встановлено більша в 1,49 раза

($p < 0,01$) кількість апоптичних гранулоцитів, у 2,49 раза ($p < 0,001$) – некротичних гранулоцитів, в 1,41 раза ($p < 0,01$) – апоптичних моноцитів і в 1,31 раза – апоптичних лімфоцитів ($p < 0,05$). Індекс відмираючих клітин у хворих на САХ із ГКС виявився найбільшим серед гранулоцитів, меншим – серед моноцитів і найменшим – серед лімфоцитів, що було відповідно в 1,89, 1,29, 1,26 раза більшим, ніж у хворих на САХ із нормальним рівнем ЦІК ($p < 0,05$). Встановлено, що більш інтенсивний некроз гранулоцитів та апоптоз моноцитів і лімфоцитів спостерігався також у хворих на СВ і СЧВ.

Результати наших досліджень підтверджуються даними інших дослідників, на що вказують наявність взаємозалежних процесів, таких як поліклональна В-лімфоцитарна активація та антиген-специфічна Т-залежна стимуляція синтезу аутоантитіл через $CD4^+$ -лімфоцити; наявність імунокомплексного запалення; порушення моноцитарно-макрофагального кліренсу [186, 322]. Наявний у наших хворих дефіцит фагоцитозу додатково сприяв накопиченню окиснених імуногенних неоантигенів, що стало причиною утворення антитіл, здатних зв'язувати не лише компоненти відмираючих, а й здорових клітин, що також посилювало аутоімунні реакції [347].

Основу запалення складає каскад біохімічних, імунологічних процесів, регуляція яких здійснюється великою кількістю гуморальних медіаторів, серед яких особливе місце займають цитокіни. Оскільки цитокіни беруть участь у розвитку запальних реакцій (IL-1, TNF, IF γ , хемокіни), синтезу антитіл (IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13), алергічних реакціях (IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13), а також у протизапальних процесах (IL-4, IL-10, ТФР- β), то профіль синтезу останніх може визначати особливості перебігу, фазу аутоімунних захворювань [167]. Основну роль при запаленні відіграють і макрофаги В-лімфоцити та Т-лімфоцити, які можуть диференціюватися на різні субпопуляції залежності від якості та дози антигену, а також синтезу різних цитокінів. Так, до основних цитокінів, котрі відіграють значну роль у визначенні субпопуляції Т-лімфоцитів, відносяться інтерлейкін ІЛ-2, ІЛ-4 та

ІЛ-10. ІЛ-2 здатний скеровувати диференціювання Т-хелперів (Th0) у Th1 та регулювати інтенсивність гіперчутливості сповільненого типу. Антизапальні ІЛ-4, ІЛ-10, є продуктом Т-лімфоцитів, які виступають у якості антагоністу Th1-відповіді, сприяючи тим самим поляризації імунної реакції в керунку гуморального типу реагування [19].

Крім цього, характер перебігу запальної відповіді, скерованість протиінфекційного імунітету значною мірою визначається особливостями міжклітинної кооперації імунокомпетентних клітин. Так, у хворих на САХ із *C. trachomatis* ДНК(+) рівень сироваткового ІЛ2 у був у 1,31 раза вищим, ніж у хворих на САХ із *C. trachomatis* ДНК(–) ($p < 0,05$) а вміст ІЛ10 мав чітку тенденцію до зниження. Більш виражені зміни вказаних показників спостерігалися в хворих на СВ. Тобто, у хворих на САХ з *C. trachomatis* ДНК(+) було встановлено збільшення ІЛ2 на тлі зменшення ІЛ10, що може вказувати на перевантаження Th1-субпопуляції лімфоцитів, що є логічним через наявність у цих хворих внутрішньоклітинної інфекції. Також у хворих на САХ з *C. trachomatis* ДНК(+) порівнюючи хворими з *C. trachomatis* ДНК(–) була виявлена більша в 1,22 раза концентрація ІFN- α в слині. Рівень ІFN- α в слині виявився також вищим в 1,52 раза ($p < 0,05$) у хворих на САХ з активною фазою HSV $^{1/2}$ -інфекції; в 1,49 раза ($p < 0,05$) – у хворих із кріоглобулінемічним синдромом; більшим у крові і слині – відповідно в 1,36 ($p < 0,05$) й 1,60 раза ($p < 0,05$) у хворих на САХ із ДНК(+) EBV; в 1,29 і 1,59 раза ($p < 0,05$) у хворих на САХ із АФС; в 1,26 і 1,25 раза відповідно у хворих на САХ із гіперІgЕ синдромом порівнюючи з хворими з нормальним вмістом сироваткового ІgЕ ($p < 0,05$). Концентрація ІFN- α в крові і слині у хворих на САХ з ГКС не відрізнялася від показників здорових осіб у хворих обидвох груп ($p > 0,05$). Збільшення концентрації ІFN- α вірогідно в крові і слині у хворих на САХ пов'язано з наявною EBV і/або HSV $^{1/2}$ -інфекцією.

У хворих на системні аутоімунні хвороби з гіперІgЕ синдромом порівнюючи з хворими на САХ з нормальним вмістом ІgЕ спостерігалася збільшення концентрації ІЛ4 (у 1,46 раза) й ІЛ5 (у 1,49 раза)

порівнюючи з хворими на САХ з нормальним вмістом сироваткового IgE ($p < 0,05$). Підвищення рівня вказаних інтерлейкінів стало причиною посилення функціональної активності Th2-лімфоцитів, В-лімфоцитів, пригнічення реакцій Th1-лімфоцитів, еозинофілії, що спостерігалась у хворих на САХ із реагінним синдромом.

Доведено, що навіть незначні порушення фагоцитозу (стимуляція чи пригнічення) можуть стати причиною формування різних патологічних станів, зокрема аутоагресії. Дефіцит фагоцитозу сприяє накопиченню окиснених імуногенних неоантигенів, що стають причиною утворення антитіл, спроможних зв'язувати не лише компоненти відмираючих, а й компоненти здорових клітин [347]. Проведені дослідження апоптичної активності імунокомпетентних клітин показали, що у хворих на САХ із ГІКС порівнюючи з хворими на САХ із нормальним вмістом ЦІК встановлено більша в 1,49 раза ($p < 0,01$) кількість апоптичних гранулоцитів, у 2,49 раза ($p < 0,001$) – некротичних гранулоцитів, в 1,41 раза ($p < 0,01$) – апоптичних моноцитів і в 1,31 раза – апоптичних лімфоцитів ($p < 0,05$). Індекс відмираючих клітин у хворих на САХ з ГІКС виявився найбільшим серед гранулоцитів, меншим – серед моноцитів і найменшим – серед лімфоцитів, що було відповідно в 1,89, 1,29, 1,26 раза більшим, ніж у хворих на САХ із нормальним рівнем ЦІК ($p < 0,05$). Встановлено, що більш інтенсивний некроз гранулоцитів та апоптоз моноцитів і лімфоцитів спостерігався також у хворих на СВ і СЧВ. Посилення апоптозу у хворих вказаної групи корелює зі зниження захоплюючої здатності моноцитів на тлі збільшення окисної здатності нейтрофілів, що може посилити запальний процес і додатково вказує на наявність регуляторного дисбалансу.

На основі отриманих у процесі дослідження результатів визначені наступні чинники ризику розвитку ІПС у хворих на САХ: для синдрому активованої *S. trachomatis*-інфекції: збільшення рівня MOMP, HSP-60, загального IgA, IL2, зниження спонтанної і стимульованої захоплюючої здатності нейтрофілів; для синдрому активованої HSV $^{1/2}$ -інфекції: збільшення

експресії TLR 9 моноцитами, числа NK-клітин та зниження стимульованої оксидної здатності моноцитів; для синдрому активованої EBV-інфекції: збільшення рівня miR EBV BART-13, експресії TLR 9 моноцитами, спонтанної захоплюючої та оксидної здатності моноцитів, числа В-лімфоцитів і регуляторних CD4+25+-лімфоцитів; для гіперімунокомплексного синдрому: наявність активованої EBV-інфекції на основі ідентифікація ДНК EBV у різних біосередовищах; збільшення експресії TLR 9 лімфоцитами, спонтанної оксидної здатності нейтрофілів, апоптозу та вторинного некрозу гранулоцитів, апоптозу лімфоцитів; зниження рівня miR146a, стимульованої захоплюючої здатності моноцитів; для кріоглобулінемічного синдрому: наявність активованої HSV $\frac{1}{2}$ -та EBV-інфекції на основі ідентифікація ДНК EBV і HSV $\frac{1}{2}$ в різних біосередовищах; збільшення експресії TLR 9 моноцитами, стимульованої оксидної здатності нейтрофілів; зниження спонтанної і стимульованої захоплюючої здатності моноцитів; числа регуляторних CD4+25+-лімфоцитів; для антифосфоліпідного синдрому: наявність активованої HSV $\frac{1}{2}$ - та EBV-інфекції на основі ідентифікація ДНК EBV і HSV $\frac{1}{2}$ в різних біосередовищах; збільшення рівня miR155, експресії TLR9 гранулоцитами, спонтанної оксидної здатності нейтрофілів та рівня кріофібриногену; зниження кількості Т-цитотоксичних лімфоцитів; для реагінового гіперIgE синдрому: еозинофілія крові, збільшення рівня miR146a, IL4, IL5 та кількості CD3⁺HLA DR⁺-лімфоцитів.

Таким чином, аналіз отриманих результатів дає змогу зробити висновок, що внутрішньоклітинні інфекції, такі як *S. trachomatis*-, EBV- і HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції посилюють імунозалежні реакції аутоагресії. Це більшою мірою пояснює невдачі протокольного лікування, у якому не враховується необхідність проведення (за показами) етіотропної протиінфекційної терапії.

Окрім цього, в останні роки з'явилися повідомлення, що клітини імунної системи мають високу пластичність – здатність однієї субпопуляції швидко змінити фенотип і диференціювати на фенотип іншої клітинної лінії.

Диференціація Т-лімфоцитів у підпопуляціях Th1, Th2, Th17 або T-reg не є остаточною й незворотною. Під впливом чинників мікрооточення цитокіновий профіль лімфоцитів, який визначає функціональну належність цих клітин, може полярно змінюватися [163, 321, 358]. Отримані результати досліджень вказували на можливість отримання позитивного ефекту від застосування персоніфікованих схем лікування. У зв'язку з цим, нами були розроблені й апробовані відповідні схеми лікування для кожного імунopatологічного синдрому.

Було розроблено способи індивідуального прогнозування ризику розвитку п'яти імунopatологічних синдромів на основі даних імунологічних та молекулярно-генетично обстежень пацієнтів із САХ. До превентивних чинників розвитку синдрому активованих інфекцій (*C. trachomatis*-, HSV^{1/2}- та EBV) відносяться: значення спонтанного фагоцитозу моноцитів, стимульованої оксидної активності моноцитів та кількості В-лімфоцитів тоді як інші 9 показників – HSP-60, miR-BART-13, TLR9 в моноцитах, кількість НК-клітини, Т-цитотоксичних лімфоцитів, CD3⁺HLA⁺-лімфоцитів, IgA, IgE та IL2 є провокуючими. Для гіперімунокомплексного ІПС до превентивних чинників належать значення miR 146a, стимульованого фагоцитозу моноцитів, спонтанної оксидної активності нейтрофілів, тоді як інші чотири показники – EBV ДНК(+), TLR 9 лімфоцитів, апоптоз моноцитів, вторинний некроз лімфоцитів є провокуючими. До превентивних чинників для кріоглобулінічного ІПС належать – значення стимульованої фагоцитарної активності моноцитів та CD4⁺/25⁺-клітин, тоді як інші три показники – EBV ДНК, HSV^{1/2} ДНК та TLR9 моноцитів є провокуючими чинниками. Для антифосфоліпідного ІПС до превентивних чинників належать значення спонтанної оксидної активності нейтрофілів, тоді як інші шість показників – ДНК HSV^{1/2}, miR-155, TLR9 в гранулоцитах, цитотоксичні Т-лімфоцити, кріофібриноген є провокуючими. Для реакінового гіперIgE-синдрому до превентивних чинників належать значення miR-146a, тоді як інші чотири показники – еозинофія, CD3⁺HLA⁺-лімфоцити, рівні IL4, IL5 є

провокуючими чинниками. Імовірність індивідуального ризику (р) розвитку ПС залежно від вибраних на основі корекційний чинників обчислено методом логістичної регресії.

Проведено фармакоєкономічні, клініко-фармакологічні, маркетингові, та нормативно-правові дослідження фармакотерапії супроводу ПС у хворих на САХ, зокрема, ГКС, КГС, синдромів активованих EBV- інфекції та HSV^{1/2}-інфекції, що дало можливість вивчити витратну складову фармакотерапії супроводу САХ, систематизувати ризики при закупівлі лікарських засобів з використанням бюджетних та небюджетних коштів, а також спрогнозувати оцінку ефективності використання лікарських засобів в умовах закладів охорони здоров'я на основі принципів доказової медицини та фармації.

Для комплексного фармакоєкономічного, клініко-фармакологічного та нормативно-правового аналізу використовували наукові джерела, міжнародні та національні медико-технологічні документи зі стандартизації медичної допомоги при САХ. Маркетингові дослідження лікарських засобів, дозволених в Україні, проводили за торговими назвами, виробником, лікарськими формами, реєстраційними посвідченнями та термінами їх реєстрації в Україні шляхом клініко-фармакологічного, нормативного та документального методів аналізу. Документальні дослідження проведено шляхом контентного аналізу. Для оцінки вартості фармакотерапії супроводу САХ був проведений ABC аналіз з метою розподілу лікарських засобів від найдорожчих до найдешевших (категорія А – найдорожчі, категорія В – менш дорогі, категорія С – найдешевші) залежно від їх частки серед показників загальних витрат на фармакотерапію супроводу САХ. Надалі обчислювали сукупний відсоток за вартістю, а також визначали точки граничного значення для лікарських засобів за категоріями А, В, С на основі принципу Парето. Для оцінки ефективності вживання лікарських засобів було проведено VEN аналіз для класифікації лікарських засобів за категоріями: V (Vital, життєво необхідні), E (Essential, необхідні, важливі) та

N (Non-Essential, неважливі, другорядні) з урахуванням нормативних документів на підставі принципів доказової медицини та доказової фармації (докази ефективності, якості, безпеки, економічності, доступності). За даними ABC/VEN аналізу було побудовані матриці зведеного ABC/VEN аналізу для фармакотерапії супроводу САХ.

Хворі на САХ отримували базову терапію відповідно до ступеню тяжкості перебігу хвороби, симптоматичну терапію за виключенням препаратів з імуностимулюючим ефектом, потенційних гепатотоксичних засобів тощо. Розроблені та застосовані відповідні схеми лікування хворих на САХ з вище вказаними імунopatологічними синдромами. Дослідження клінічних, загальних лабораторних, імунологічних інфектологічних показників проводили до лікування та після закінчення лікування. Виняток становила ідентифікація ДНК збудників (*C. trachomatis*, HSV^{1/2}, EBV) з використанням методу полімеразної ланцюгової реакції в різних біосередовищах, яку проводили через 1,5–2 місяці після закінчення лікування для уникнення хибнопозитивних результатів.

Хворим на САХ з активною фазою хронічної ДНК *C. trachomatis*-інфекції запропонована наступна схема лікування: три курси гатіфлоксаціну по 200 мг 2 рази на день впродовж 10 днів із перервою у 20 днів, флувір – 1 саше (15 млрд.) три рази на день упродовж 3-х місяців. Після проведеного лікування ДНК *C. trachomatis* була ідентифікована лише в чотирьох (13,3%) хворих, причому тільки в зішкрібах слизових уrogenітального каналу. Після лікування спостерігалось вірогідне зниження концентрації IgA *C. trachomatis* (в 1,78 раза), низькоавідних антитіл (в 1,36 раза), основного білку зовнішньої мембрани *C. trachomatis* (в 2,29 раза) та HSP-60 (у 2,05 раза). У хворих на САХ із активною фазою хронічної хламідійної інфекції після лікування виявлено зменшення загального сироваткового IgA (в 1,67 раза), IL2 (в 1,50 раза). Протибактеріна та клініко-імунологічна ефективність лікування склала 86,7%.

Хворі на САХ з активною фазою хронічної HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції отримували ацикловір у дозі 1600 мг 2 рази на день впродовж 21 дня у вигляді трьох курсів із перервою між курсами в один місяць. Після лікування в жодного пацієнта не виявлялася ДНК вірусів одночасно в трьох біосередовищах (крові, слині та зішкрібі). У 13 пацієнтів (28,8%) була виявлена ДНК HSV $\frac{1}{2}$ в одному чи двох середовищах (слині і/або зішкрібі). У хворих після лікування знизився рівень специфічних IgM HSV $\frac{1}{2}$ у 1,50 раза, IgG HSV $\frac{1}{2}$ – в 1,78 раза ($p < 0,05$).

Після лікування знизилися ($p < 0,05$) рівень кріофібриногену у 2,14 раза та ІФН- α у крові та слині (відповідно в 1,44 і 1,52 раза). Після лікування спостерігалось також зменшення числа CD16 $^{+}$ /56 $^{+}$ –лімфоцитів (у 1,31 раза; $p < 0,05$), CD3 $^{+}$ HLADR $^{+}$ –лімфоцитів (в 1,36 раза; $p < 0,05$) та збільшення числа CD4 $^{+}$ 25 $^{+}$ –лімфоцитів у 1,21 раза (до лікування – $5,82 \pm 0,87\%$, після лікування – $7,98 \pm 1,42\%$, $p < 0,05$). Протівірусна та клініко-імунологічна ефективність лікування становила 71,2%.

Хворим на САХ в активній фазі хронічної EBV-інфекції на тлі базового лікування у якості супровідної протівірусної терапії був призначений інозин пранобекс (ІП) у дозі 50 мг/кг на добу упродовж 3-х місяців. Після лікування ДНК EBV була виявлена в 61 хворого, а кількість хворих із ДНК EBV(+) після лікування ІП зменшилося в 3,69 раза. Рівень IgM VCA EBV після лікування ІП зменшився в 1,65 раза ($p < 0,05$), IgG VCA EBV та IgG EBNA EBV – відповідно у 2,24 і 2,23 раза. Експресія TLR9 $^{+}$ після лікування зменшилася в моноцитах в 1,70 раза ($p < 0,05$), у лімфоцитах – в 1,93 раза ($p < 0,01$). Після проведеного лікування рівень прозапальної miR-155 зменшився в 1,40 раза ($p < 0,05$), а рівень антизапальної miR-146a підвищився у 2,25 раза ($p < 0,01$).

Після лікування вміст BART-13 і BART-15 вірогідно зменшився відповідно в 1,74 ($p < 0,05$) та 1,56 раза ($p < 0,05$), що також підтверджує ефективність протівірусного ефекту інозин пронабекс. Кількість CD19 $^{+}$ –лімфоцитів після лікування зменшилася в 1,57 раза ($p < 0,05$). Після лікування

зменшився рівень кріоглобулінів – в 1,92 раза; ІФН- α як у крові ($6,51 \pm 0,71$ пк/мл), так і в слині ($10,9 \pm 0,98$ пк/мл) відповідно в 1,38 і 1,46 раза ($p < 0,05$). Протівірусна й імунологічна ефективність лікування склала 72,9%.

Хворим на САХ із гіперімунокомплексним синдромом запропонована й апробована схема лікування з використанням корвітину (кверцетину) і гепатопротектору (гепабене) на тлі базової терапії. Пацієнти отримували препарат Корвітин у дозі 50 мг на 50 мл ізотонічного розчину хлористого натрію внутрішньовенно краплинно через день № 10; гепабене – по 1 капсулі 3 рази на день. Вказаний курс лікування повторювали три рази упродовж трьох місяців.

Після лікування з використанням корвітину вміст прозапальної miR-155 зменшився у 1,43 раза ($p < 0,05$), а протизапальної miR-146a – збільшився в 1,25 раза ($p < 0,05$); концентрація ЦІК зменшилась – в 1,29 раза ($p < 0,05$); зменшення числа $CD3^+/4^+$ -лімфоцитів в 1,20 раза ($p < 0,05$), $CD25^+$ -лімфоцитів – в 1,51 раза ($p < 0,05$), $CD3^+HLA\ DR^+$ -лімфоцитів – в 1,28 раза ($p < 0,05$) та збільшення кількості регуляторних $CD4^+/25^+$ -лімфоцитів в 1,76 раза ($p < 0,05$). Окрім цього відбулася стабілізація фагоцитарної активності, що сприяло посиленій елімінації ЦІК. Клініко-імунологічна ефективність вказаної схеми лікування становила 72,8%.

У хворих на САХ із кріоглобулінемічним синдромом запропонована наступна схема лікування: адеметіонін внутрішньовенно один раз на день (всього 10 ін'єкцій), три курси з перервою у 20 днів впродовж 3-х місяців. За показами проводилася протівірусна терапія (ацикловіром або інозин пронабексом). Після лікування спостерігалось зменшення вмісту ЦІК у 1,22 раза ($p < 0,05$), кріоглобулінів у 1,71 раза ($p < 0,05$), кріофібриногену – в 1,82 раза ($p < 0,05$); спонтанної оксидної здатності нейтрофілів – в 1,63 раза ($p < 0,05$); числа $CD8^+$ -лімфоцитів в 1,20 раза ($p < 0,05$), В-лімфоцитів – в 1,39 раза ($p < 0,05$), $CD16^+/56^+$ -клітин – в 1,41 раза ($p < 0,05$) та збільшення в 1,49 раза ($p < 0,05$) кількості $CD4^+/25^+$ -клітин та рівня в 1,41 раза ($p < 0,05$) С3-

компонента комплексу. Клініко-імунологічна ефективність лікування становила 71,2%.

Медикаментозна терапія хворих на САХ з антифосфоліпідним синдромом включала: Еноксипарин (клексан) по 0,4 мл (40мг) підшкірно 2 рази на день впродовж 14 днів на місяць (3 курси); внутрішньовенні імуноглобуліни (ВВІГ) по 0,8 г/кг три дні, потім 1 раз на місяць 2 місяці підряд. При активованій герпесвірусній інфекції застосовували протівірусну терапію (інозин пранобекс і/або ацикловір). Після проведеного лікування у хворих на САХ з антифосфоліпідним синдромом спостерігалось збільшення рівня молекул антизапальної *miR-146a* у 2 рази ($p < 0,05$); стабілізація експресії $TLR9^+$ в моноцитах і лімфоцитах та в гранулоцитах, що у свою чергу, сприяло зменшенню активності хронічного аутоімунного запального процесу. У хворих на САХ з антифосфоліпідним синдромом була визначена стабілізація захоплюючої та окисної здатності моноцитів і нейтрофілів, у першу чергу, зменшення в 1,36 рази ($p < 0,05$) спонтанної окисної здатності нейтрофілів і збільшення в 1,22 ($p < 0,05$) рази стимульованої окисної здатності моноцитів. Після проведеного лікування спостерігалось зменшення активності запальних аутоімунних процесів за рахунок клітинних (зниження числа $CD8^+$ -лімфоцитів в 1,59 рази; $p < 0,05$), гуморальних механізмів (зменшення числа В-лімфоцитів в 1,21 рази; $p < 0,05$). У хворих на САХ з АФС після лікування виявилось зниження концентрації ЦІК в 1,70 рази ($p < 0,05$) та збільшення в 1,39 рази ($p < 0,05$) вмісту С3-компонента комплексу. Рівень ІФН- α у хворих на САХ з АФС у крові та слині після лікування виявився відповідно в 1,45 ($p < 0,05$) та 1,61 ($p < 0,05$) рази меншим, ніж до лікування. Клініко-імунологічна ефективність лікування була оцінена в 66,7%.

Лікування хворих на САХ із реагіновим гіперІgЕ синдромом включало застосування антигістамінного препарату групи левоцетиризинів (5 мг) за наступною схемою: 1-й місяць – 4 таблетки на день, 2-й місяць – по 3 таблетки на день, 3-й місяць – 2 таблетки на день, 4-й місяць – 1 таблетка на день. Оскільки дослідженнями було встановлено, що в більшості (80,2%)

хворих на САХ із гіперIgE синдромом діагностована активна фаза хронічної EBV- і/або HSV^{1/2}-інфекції на тлі застосування базової терапії, проводилося противірусне лікування з призначенням інозин пранобекс і/або ацикловіру за вище вказаною схемою. Після проведеного комплексного лікування спостерігалось зменшення загального сироваткового IgE в 1,58 рази ($p < 0,05$); антизапальної miR-146a (1,40 рази); числа В-лімфоцитів – в 1,37 рази ($p < 0,05$), CD3⁺HLA DR⁺– лімфоцитів – в 1,29 рази ($p < 0,05$), CD25-лімфоцитів з експресованим рецептором до ІЛ-2 – в 1,35 рази ($p < 0,05$) та зниження рівня ІЛ4 – в 1,59 рази ($p < 0,05$), ІЛ5 – в 1,45 рази ($p < 0,05$). Після проведеного лікування еозинофілія легкого ступеню спостерігалася тільки в 11 (12,09%) хворих на СВ, тобто зменшилась 8,27 рази. Клініко-імунологічна ефективність лікування становила 70,3%.

Отже, виконане дослідження показало доцільність проведення імунологічних та молекулярно-генетичних досліджень і дає змогу рекомендувати комплексний підхід до здійснення профілактичних заходів щодо вчасної діагностики ІПС і проведення лікувальних заходів у хворих на САХ на тлі інфікування внутрішньоклітинними інфекціями, такими як *S. trachomatis*, HSV^{1/2}, EBV, гіперімунокомплексного, кріоглобулінемічного, антифосфоліпідного та реактивного гіперIgE синдромів.

ВИСНОВКИ

На основі проведення персоніфікованих клінічних, лабораторних інфектологічних, імунологічних та молекулярно-генетичних досліджень у хворих на САХ вдалося виокремити різні групи імунопатологічних синдромів, визначити причини та імунні й імунозалежні механізми їх формування, вирішити завдання щодо вчасної їх діагностики з використанням запропонованих прогностичних чинників ризику їх розвитку, оцінити фармакотерапевтичну та фармакоекономічну доцільність терапії супроводу та запропонувати раціональні етіопатогенетичні схеми їх лікування.

1. Унаслідок експериментального моделювання персистентної хламідійної інфекції *in vitro* встановлено, що *C. trachomatis* Ugc, виділена за умов присутності пеніциліну, формує аберантні форми й реорганізовується у типові елементарні та ретикулярні тільця з наступним розвитком маніфестної інфекції, виявляючи антиапоптозну дію.

2. Активна фаза хронічної хламідійної інфекції була діагностована в 40,0% у хворих на САХ, в основному в зішкрібах слизових оболонок уrogenітального каналу (90,0%), переважно серед хворих на РА (51,4%); у хворих із синдромом активованої *C. trachomatis* встановлена більша концентрація специфічних IgA (у 3,20 рази), низькоавідних антитіл (у 2,28 рази), білку теплового шоку – 60 (у 2,05 рази), білку зовнішньої мембрани (у 2,82 рази), загального рівня IgA (у 1,42 рази), експресії TLR9⁺ в гранулоцитах (у 1,75 рази), рівня IL2 (у 1,31 рази), кількості NK-клітин (у 1,29 рази), зниження спонтанної (у 1,57 рази) і стимульованої захоплюючої здатності нейтрофілів (у 1,31 рази) порівнюючи з хворими на САХ без синдрому активованої *Chlamydia trachomatis*.

3. Синдром активованої HSV^{1/2}-інфекції діагностований у 22,8% хворих на САХ, у яких порівнюючи з пацієнтами з латентною фазою HSV^{1/2}-інфекції, встановлено більша концентрація специфічних IgM HSV^{1/2} (у 6,57

раза) та IgG HSV^{1/2} (у 9,09 раза), посилена експресія TLR9⁺ в моноцитах і лімфоцитах (відповідно в 1,50 та 1,69 раза), збільшена кількість NK-клітин (у 1,51 раза), Т-цитотоксичних лімфоцитів (у 1,23 раза), CD3⁺HLA⁺-лімфоцитів (в 1,45 раза); вищий рівень загального IgE (в 1,29 раза) та зниження стимульованої оксидної здатності моноцитів (в 1,21 раза); більш виражені змінами вказаних показників виявлені у хворих на СЧВ і ПХ.

4. Синдром активованої EBV-інфекції діагностований у 62,1% хворих на САХ у яких порівнюючи з хворими на САХ у латентній фазі EBV-інфекції виявилися: більші рівні IgM VCA (у 3,55 раза), IgG VCA (у 4,86 раза), вміст miR-155 (у 1,75 раза), наявні молекули miR-BART-13, посилення експресії TLR9 в моноцитах (у 2,88 раза; $p < 0,01$), у лімфоцитах (у 2,08 раза; $p < 0,01$); збільшення кількості CD3⁺/8⁺-лімфоцитів (у 1,29 раза), CD19⁺-лімфоцитів (у 1,35 раза), CD4⁺/25⁺-лімфоцитів (у 1,81 раза), рівнів кріоглобулінів (у 2,14 раза), ІНФ- α у крові (у 1,35 раза), у слині (в 1,67 раза) та зменшення в 1,26 раза спонтанної захоплюючої здатності моноцитів; особливо значущі зміни вказаних показників були у хворих на СЧВ.

5. Синдром гіперімунокомплексемії діагностований у 67,7% хворих на САХ, у порівнюючи з хворими на САХ із нормальним рівнем ЦІК виявлено: підвищення рівнів miR-155 (у 1,50 раза), експресії TLR9 в моноцитах (у 1,86 раза) та лімфоцитах (в 1,42 раза), спонтанної оксидної здатності нейтрофілів (у 1,67 раза), кількості Т-хелперів (у 1,21 раза), CD3⁺HLA DR⁺-лімфоцитів (у 1,36 раза), рівня кріоглобулінів (у 2,47 раза), посилення апоптозу гранулоцитів (у 1,49 раза), моноцитів (у 1,41 раза) і лімфоцитів (у 1,31 раза), а також зниження рівнів miR-146a (у 1,50 раза), С3-компонента комплементу (в 1,55 раза), зменшення стимульованої захоплюючої здатності моноцитів (у 1,24 раза), кількості CD4⁺ CD25⁺-лімфоцитів (в 1,25 раза); найбільш значущі зміни вище вказаних показників спостерігалися у хворих на СВ і СЧВ.

6. Кріоглобулінемічний синдром був ідентифікований 31,1% хворих на САХ, у яких порівнюючи з хворими на САХ із нормальним рівнем кріоглобулінів виявлено: підвищену експресію TLR9 в моноцитах (у 1,71

раза) та лімфоцитах (в 1,24 раза), більшу спонтанну (у 1,67 раза) і стимульовану (у 1,21 раза) оксидну здатність нейтрофілів, збільшення кількості NK-клітин (у 1,38 раза), $CD8^{+}$ -лімфоцитів (у 1,21 раза), зниження рівня miR-146a (у 1,56 раза) та кількості регуляторних $CD4^{+}/25^{+}$ -клітин (у 1,49 раза); більш значущі зміни вказаних показників спостерігались у хворих на СВ.

7. Антифосфоліпідний синдром був ідентифікований у 15,0% хворих на САХ, у яких порівнюючи з хворими на САХ без АФС було встановлено: збільшення рівня miR-155 (в 1,50 раза), вищу експресію TLR9 у моноцитах (у 1,83 раза), лімфоцитах (у 1,29 раза) та гранулоцитах (у 1,77 раза), збільшення кількості нейтрофілів зі спонтанною оксидною здатністю (у 1,45 раза), $CD8^{+}$ -лімфоцитів (у 1,29 раза), В-лімфоцитів (у 1,51 раза), активованих лімфоцитів із рецептором до IL2 (в 1,48 раза), $CD3^{+}HLA\ DR^{+}$ -лімфоцитів (в 1,37 раза); вмісту ЦИК (у 1,34 раза), IFN- α в крові і слині (відповідно в 1,29 і в 1,59 раза); зниження вмісту С3-компонента комплементу (в 1,38 раза), молекул miR-146a (в 1,25 раза), стимульованої оксидної здатності моноцитів (в 1,20 раза); більш значущі зміни вказаних показників спостерігалися у хворих на СЧВ.

8. Реагіновий гіперIgE синдром діагностований у 23,9% хворих на САХ, серед яких легкий ступінь еозинофілії виявлений у 46,1% хворих; порівнянню з хворими на САХ із нормальним вмістом IgE та еозинофілів встановлено підвищення кількості В-лімфоцитів (в 1,44 раза), лімфоцитів із рецептором IL2 (в 1,32 раза); $CD3^{+}HLA\ DR^{+}$ -лімфоцитів (в 1,37 раза); концентрації IL4 (у 1,46 раза), IL5 (у 1,49 раза) та зниження вмісту IL10 (в 1,59 раза); більш значущі зміни вказаних показників були виявлені у хворих на СВ.

9. На основі методу логістичної регресії з використанням результатів імунологічних та молекулярно-генетично даних розроблені способи персоніфікованого прогнозування ризику розвитку імунопатологічних синдромів у хворих на САХ

10. Проведені комплексні фармакоекономічні, клініко-фармакологічні та нормативно-правові дослідження терапії супроводу основних ІПС у хворих на САХ дають можливість приймати адміністративні та управлінські рішення з врахуванням персоніфікованих особливостей пацієнта.

11. Залежно від виду ІПС хворих на САХ рекомендована раціональна доказова етіологічна та патогенетична терапія супроводу з доказовою ефективністю: при синдромі активованої Ch. Trachomatis інфекції – 86,7%, синдромі активованої HSV $\frac{1}{2}$ -інфекції – 71,2%, синдромі активованої EBV-інфекції – 72,9% гіперімунокомплексному синдромі – 72,8%, кріоглобулінімічному синдромі – 72,9%, антифосфоліпідному синдромі – 66,7%, реакіновому гіперIgE синдромі – 70,3%.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих на САХ рекомендовано проводити ранню діагностику наступних ІПС: синдромів активованих інфекцій (*C. trachomatis*-, HSV^{1/2}- та EBV-інфекції); аутоімунних (гіперімунокомплексного, кріоглобулінемічного, антифосфоліпідного) та алергічного (гіперIgE реакцієвого синдрому).
2. У хворих на САХ рекомендовано проводити молекулярно-генетичні дослідження з визначенням ДНК *C. trachomatis*-, HSV^{1/2}- та EBV вірусу одночасно в трьох біологічних середовищах (кров, слина, зішкріб) та дослідження специфічного антитілогенезу.
3. Запропоновано математичну модель персоніфікованого прогнозування ризику розвитку ІПС на основі імунологічних та молекулярно-генетично обстежень пацієнтів із САХ із використанням методу логістичної регресії.
4. З врахуванням фармакоекономічної доцільності рекомендовано застосування у хворих на САХ раціональну доказову терапії супроводу ІПС: при синдромі активованої *C. trachomatis*-інфекції – гатіфлоксацін упродовж 3-х місяців; при синдромі активованої HSV^{1/2}-інфекції – ацикловір 1600 мг три курси; при синдромі активованої EBV-інфекції – інозин пранобекс упродовж 3-х місяців; при гіперімунокомплексному синдромі – кверцитин внутрішньовенно, гепабене, три курси упродовж 3-х місяців; при кріоглобулінемічному синдромі – адеметіонін внутрішньовенно три курси упродовж 3-х місяців; при антифосфоліпідному синдромі – еноксіпарин та внутрішньовенні імуноглобуліни упродовж 3-х місяців; при реакцієвому гіперIgE синдромі – препарати групи левоцетиризинів (5 мг) упродовж 3-х місяців за титрувальною схемою; при аутоімунних та реакцієвому синдромі за показами проводити протівірусну терапію.

5. Для визначення ефективності протівірусного лікування при синдромі активованої EBV-інфекції пропонується визначення вірусних miR-EBV BART-13.
6. Використосувати ABC- та VEN-аналізи для планування витрат на лікарські засоби в лікувальних закладах, УОЗ із метою проведення раціональної терапії супроводу ІПС у хворих на САХ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абатуров А. Е., Волосовец А. П., Юлиш Е. И. Рецепторные механизмы воспалительного процесса при инфекционных заболеваниях. *Здоровье ребенка*. 2012. № 4(39). С. 138–141.
2. Абатуров А. Е., Волосовец А. П., Юлиш Е. И. Роль TOLL-подобных рецепторов в рекогниции патоген-ассоциированных молекулярных структур инфекционных патогенных агентов и развитии воспаления. Ч. 1. Семейство TLR. *Здоровье ребенка*. 2012. № 5(40). С. 116–121.
3. Алешкин В. А., Караулов А. В., Байракова А. Л., Афанасьев С. С., Воропаева Е. А., Кафарская Л. И., Несвижский Ю. В., Ефимов Б. А., Шкопоров А. Н., Афанасьев М. С., Гречишникова О. С., Леваков С. А., Метельская В. А., Матвеевская Н. С., Панурина Р. Л., Егорова Е. А., Слободенюк В. В., Фандеева Е. В. Связь уровней мРНК TLR-2 и TLR-4 с изменениями иммуноглобулинового профиля урогенитального тракта при урогенитальном хламидиозе у женщин. *Иммунология*. 2009. Т. 3, № 3. С. 165–170.
4. Ананьева Л. П. Роль аутоантител в ранней диагностике системных иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Соврем. ревматология*. 2019. Т. 13(1). С. 5–10. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-5-10.
5. Арефьева А. С. Роль апоптоза в развитии системных аутоиммунных заболеваний. *Иммунология*. 2014. № 2. С. 104–106.
6. Асхаков М. С., Чеботарёв В. В. Современный взгляд на течение, диагностику и лечение герпесвирусной инфекции. *Вестн. молодого ученого*. 2018. № 1(20). С. 25–31.
7. Асхаков М. С., Чеботарёв В. В., Чеботарёва Н. В. Современный подход акушеров-гинекологов к терапии хламидийной инфекции у беременных и его обоснованность. *Соврем. проблемы науки и*

- образования. 2018. № 3. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27686> (дата обращения: 23.06.2020).
8. Бабич С. М., Алейник А. В., Негматашева Х. Н., Юлдашева О. С. К вопросу о взаимосвязи микоплазменной и хламидийной инфекций с аутоиммунными процессами. *Молодой ученый*. 2017. № 22(156). С. 414–416. URL: <https://moluch.ru/archive/156/43501/> (дата обращения: 01.02.2019).
 9. Балабанова Р. М. Ревматические заболевания и вирусная инфекция: есть ли связь? *Соврем. ревматология*. 2020. № 14(4). С. 98–102.
 10. Белов Б. С., Шубин С. В., Ананьева Л. П. Рациональное применение антибиотиков в ревматологии. *Соврем. ревматол. журн*. 2012. Т. 6, № 2. С. 7–14. doi: 10.14412/1996-7012-2012-722.
 11. Беш Л. В. Проблема дисбактеріозу кишечника у практиці дитячого алерголога: дискусійні питання і можливості їх вирішення. *Педіатрія. Акушерство. Гінекологія*. 2010. № 3. С. 12–13.
 12. Білий Р. Зміни поверхні відмираючих клітин та імунна відповідь. *Пр. Наук. т-ва ім. Шевченка*. 2015. Мед. науки. Т. 43. С. 12–33.
 13. Білий Р. О., Чоп'як В. В., Потьомкіна Г. О., Кріль І. Й. Оцінка специфічності та чутливості технології ApoLect у хворих на системні захворювання сполучної тканини: інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я №304-а-2017. Київ, 2017. 4 с.
 14. Білий Р. Зміни поверхні відмираючих клітин та імунна відповідь. *Пр. Наук. т-ва ім. Шевченка*. 2015. Т. 43. Мед. науки: Лікар. зб. Т. 27. С. 12–33.
 15. Бондарева Н. Е., Моргунова Е. Ю., Зигангирова Н. А., Шапкин Ю. Г., Чалык Ю. В., Чалык Р. Ю. Выявление маркеров инфекции, обусловленной с. trachomatis и с. pneumoniae, у больных с заболеваниями желудочнокишечного тракта. *Инфекция и иммунитет*. 2018. Т. 8, № 3. С. 316–324. doi: 10.15789/2220-7619-2018-3-316-324.

16. Бондаренко Г. М. Болезнь Рейтера: современные подходы к лечению. *Клін. імунологія, алергологія, інфектологія*. 2009. № 1. С. 69–72.
17. Борткевич О. П., Білявська Ю. В., Корендович В. В. Оновлені підходи до лікування ревматичних хвороб у жінок в період вагітності та лактації. *Ревматол. журнал*. 2016. № 64(2). URL: <https://www.rheumatology.kiev.ua/article/8958/onovleni-pidxodi-do-likuvannya-revmatichnix-xvorob-u-zhinok-v-period-vagitnosti-ta-laktacii> (дата перегляду: 07.03.2019).
18. Бочанцев С. В., Потрохова Е. А., Соболюк Н. В., Устьян Л. А., Пертельс Т. Г. Диагностика вирусной инфекции Эпштейна–Барр при системной красной волчанке и ревматоидном артрите. *Рос. педиатр. журнал*. 2014. № 17(5). С. 42–48.
19. Бутов Д. О. Вплив поліморфізму генів IL-2, IL-4 та IL-10 на синтез цитокінів венозної крові у хворих при рецидиві туберкульозу легень на фоні стандартної хіміотерапії. *Укр. пульмонолог. журн*. 2015. № 1. С. 15–17.
20. Варонько И. А. Реактивные хламидиоиндуцированные артропатии: клинические формы, дифференцированная терапия. *Рецент*. 2017. Т. 20, № 3. С. 383–400.
21. Гайдучок И. Г., Джелали В. В., Волянський А. Ю., Волянський Д. Л., Конорева Е. С., Вальчук С. И., Глазунова Л. И. Биосенсор на основе мономолекулярного слоя антител *staphylococcus aureus* для регистрации антигенов *staphylococcus aureus*. *Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності*: матеріали XV з'їзду укр. наук.-мед. тов-ва мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім. Д. К. Заболотного, 2011, 23-25 листоп., м. Харків. Харків, 2011. С. 199.
22. Гайдучок И. Г., Нестеренко А. М., Кучма И. Ю., Коляда О. Н. Влияние *H.Influenzae* и *C.Albicans* на синтез цитокинов

- мононуклеарними клетками периферической крови *in vitro* при хроническом аденоидите. *Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності*: матеріали XV з'їзду укр. наук.-мед. тов-ва мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім. Д. К. Заболотного, 2011, 23-25 листоп., м. Харків. Харків, 2011. С. 206.
23. Гайдучок І. Г. Система шаперонів при хламідійній інфекції. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2012. № 1. С. 118–122.
 24. Гайдучок І. Г. Хронічна хламідійна інфекція та процеси апоптозу лейкоцитів крові. *Таврич. мед.-биол. вестн.* 2012. Т. 15, № 3, (ч. 2). С. 316.
 25. Гайдучок І. Г., Волков А. А., Кучма М. В., Номеровченко В. В., Гушилик Б. И., Корнеев А. И. Сравнительная характеристика продукции противовоспалительных цитокинов и иммунофенотипа лимфоцитов крови при хирургическом сепсисе. *Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності*: матеріали XV з'їзду укр. наук.-мед. тов-ва мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім. Д. К. Заболотного, 2011, 23-25 листоп., м. Харків. Харків, 2011. С. 211.
 26. Гайдучок І. Г., Волянський А. Ю., Давидова Т. В., Кучма І. Ю. Зв'язок між кількісним складом та імуногенністю протигрипозних вакцин. *Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності*: матеріали XV з'їзду укр. наук.-мед. тов-ва мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім. Д. К. Заболотного, 2011, 23-25 листоп., м. Харків. Харків, 2011. С. 207.
 27. Гайдучок І. Г., Гончаренко В. В., Джораєва С. К., Волков Т. О. Експериментальне моделювання персистуючої хламідійної інфекції *in vitro*. *Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності*: матеріали XV з'їзду укр. наук.-мед. тов-ва мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім.

- Д. К. Заболотного, 2011, 23-25 листоп., м. Харків. Харків, 2011. С. 109–110.
28. Гайдучок І. Г., Гончаренко В. В., Джораєва С. К., Кучма І. Ю., Мельник А. Л., Пилюгін С. В., Волянський А. Ю., Волков Т. О., Лахман С. М., Первомайська О. Е. Особливості культивування збудників хламідіозів на перещеплюваній лінії клітин McCoу з використанням амінокислот. *Вет. медицина*. 2011. Вип. 95. С. 333–335.
 29. Гайдучок І. Г., Джораєва С. К., Волков Т. О., Пилюгін Ю. Б., Бузинна Ю. Б., Гушилик Б. І. Оригінальні підходи до удосконалення методів ізоляції екстрагенітальних хламідій від людей і тварин. *Вет. медицина*. 2013. Вип. 97. С. 68–70.
 30. Гайдучок І. Г., Джораєва С. К., Мавров Г. І., Гончаренко В. В., Куйбіда Л. Ю., Кучма М. В., Волянська Н. П., Гушилик Б. І., Чопяк В. В. Удосконалення методів культуральної мікробіологічної діагностики хламідіозів. *Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності*: матеріали XV з'їзду укр. наук.-мед. тов-ва мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім. Д. К. Заболотного, 2011, 23-25 листоп., м. Харків. Харків, 2011. С. 141–142.
 31. Гайдучок І. Г., Зубченко С. О., Юр'єв С. Д., Чопяк В. В. Оцінка клінічної ефективності алергенімунотерапії у пацієнтів з алергічними хворобами. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2020. № 3-4. С. 71–78.
 32. Гайдучок І. Г., Колотова Т. Ю., Давидова Т. В., Мізін В. В., Менкус О. В., Кучма А. Ю., Волянський І. Ю., Хданова О. В. Означення механізмів генетичної мінливості мікробів як основа для цілеспрямованого конструювання імунобіологічних засобів. *Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності*: матеріали XV з'їзду укр. наук.-мед. тов-ва

- мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім. Д. К. Заболотного, 2011, 23-25 листоп., м. Харків. Харків, 2011. С. 210.
33. Гайдучок І. Г., Ліщук-Якимович Х. О. Біофлавоноїди та імунорегуляторні зміни у хворих на системні аутоімунні захворювання. *Імунологія та алергологія*. 2019. №. 1. С. 38–45.
 34. Гайдучок І. Г., Ліщук-Якимович Х. О. Тактика ведення хворих на системні аутоімунні хвороби в активній фазі хронічної інфекції, викликаной вірусами простого герпесу. *Acta Medica Leopoliensia*. 2020. Т. 26, № 2-3. С. 21–27.
 35. Гайдучок І. Г., Ломіковська М. П., Потьомкіна Г. О., Зубченко С. О., Кріль І. Й., Іщейкін К. Є., Чопяк В. В. Особливості експресії TLR9 на імунокомпетентних клітинах у хворих на реактивний артрит з хронічною Епштейна–Барр вірусною інфекцією. *Світ медицини та біології*. 2020. № 1(71). С. 83–88 (Web of Science).
 36. Гайдучок І. Г., Менкус О. В., Пономаренко С. В., Порт О. В., Свидюк А. И., Мартіросян І. О. Антілізоцимна активність мікроорганізмів, як фактор персистентції при захворюванні на ревматоїдний артрит. *Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності*: матеріали XV з'їзду укр. наук.-мед. тов-ва мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім. Д. К. Заболотного, 2011, 23-25 листоп., м. Харків. Харків, 2011. С. 194–198.
 37. Гайдучок І. Г., Петрова О. А., Бuzинна Ю. Б., Мельник А. Л. Роль клінічно значущих патогенів у розвитку інфекційних та соматичних захворювань. *Анали Мечников. ін-ту*. 2012. № 4: Стратегія і тактика боротьби з інфекційними захворюваннями: міжнар. наук.-практ. конф., 17-18 жовт. 2012, м. Харків. С. 82.
 38. Гайдучок І. Г., Регеда М. С., Кресюк В. Й., Фрайт В. М. Невідкладні стани: підручник. Вид. четверте, доп. та пер. Львів: Магнолія, 2019. 847 с.

39. Гайдучок І. Г., Солонина Н. Л., Маслянчук О. А., Волянська Н. О., Черняєва Т. А., Пантьо В. В., Гушилик Б. І. Ступінь впливу похідних четвертинного амонію на елімінацію R-плазмід. *Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності: матеріали XV з'їзду укр. наук.-мед. тов-ва мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім. Д. К. Заболотного*, 2011, 23-25 листоп., м. Харків. Харків, 2011. С. 216.
40. Гайдучок І. Г., Суходуб Л. Б., Волянський А. Ю., Суходуб Л. Ф., Гушилик Б. І., Казмірчук В. В., Шульга Н. М., Поволокіна І. В., Парусов А. В. Біосумісні кальцій-фосфатні покриття для металевих імплантантів. *Анали Мечников. ін-ту*. 2011. № 4. С. 252–257.
41. Гайдучок І. Г., Федорів Я.-Р. М., Регеда М. С., Філіп'юк А. Л., Грицко Р. Ю., Регеда М. М. Хвороби органів дихання: навч. посіб. Львів: Магнолія, 2011. 480 с.
42. Гайдучок І. Г., Федоров Ю. В., Ліщук-Якимович Х. О., Пукаляк Р. М., Могільницька Л. А. Бігуаніди та імунні зміни у хворих на системні захворювання сполучної тканини з метаболічним синдромом. *Експерим. та клін. фізіологія і біохімія*. 2019. № 4(88). С. 29–37
43. Гайдучок І. Г., Федоров Ю. В., Ліщук-Якимович Х. О., Пукаляк Р. М. Стан гуморального імунітету у хворих на системні захворювання сполучної тканини з активованою хронічною простою герпетичною інфекцією. *Імунологія та алергологія*. 2020. № 1. С. 64–71.
44. Гайдучок І. Г., Федоров Ю. В., Ліщук-Якимович Х. О., Пукаляк Р. М. Особливості клітинного імунітету у хворих на системні захворювання сполучної тканини з хронічною активованою простою герпетичною інфекцією. *Буковин. мед. вісн.* 2020. Т. 24, № 1(93). С. 46–53.
45. Гайдучок І. Г., Чопяк В. В., Толстяк Я. Ф., Іщейкін К. В., Синенький О. В. Системний червоний вовчак: діагностика, лікування, профілактика: монографія. Львів: ЗУКЦ, 2019, 270 с.

46. Гайдучок І. Г., Шаповалова В. О., Шаповалов В. В., Шаповалов Вал. В., Зброжек С. І. Навчальний план та програма циклу тематичного удосконалення «Особливості діяльності закладів охорони здоров'я під час карантину, спричиненого коронавірусом SARS-CoV-2». Харків: ХМАПО, 2020. 19 с.
47. Гайдучок І. Г., Шаповалова В. О., Шаповалов Вал. В., Шаповалов В. В. Режим контролю лікарських засобів для фармакотерапії ревматоїдного артриту: інформ. лист про нововведення, № 36. Київ: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2021, 7 с.
48. Гайдучок І. Г., Шаповалова В. О., Шаповалов Вал. В., Шаповалов В. В. Режим контролю лікарських засобів для фармакотерапії системного червоного вовчака: інформ. лист про нововведення, № 37. Київ: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2021. 7 с.
49. Гайдучок І. Г., Шаповалова В. О., Шаповалов Вал. В., Шаповалов В. В. Режим контролю лікарських засобів для фармакотерапії псоріатичних та ентеропатичних артропатій: інформ. лист про нововведення, № 65. Київ: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2021. 7 с.
50. Гайдучок І. Г., Шаповалова В. О., Шаповалов Вал. В., Шаповалов В. В. Режим контролю лікарських засобів для фармакотерапії захворювань за МКХ-10 N30: інформ. лист про нововведення, № 223. Київ: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2020. 6 с.
51. Гайдучок І. Г., Шаповалова В. О., Шаповалов Вал. В., Шаповалов В. В. Режим контролю лікарських засобів для фармакотерапії розладів здоров'я (МКХ-10 N92): інформ. лист про нововведення, № 224. Київ: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2020. 7 с.

52. Гайдучок І. Г., Шаповалова В. О., Шаповалов Вал. В., Шаповалов В. В. Режим контролю лікарських засобів для фармакотерапії коронавірусної хвороби (COVID-19) у хворих на системні захворювання: інформ. лист про нововведення, № 225. Київ: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2020. 6 с.
53. Гайдучок І. Г., Шаповалова В. О., Шаповалов Вал. В., Шаповалов В. В. Режим контролю антибактеріальних лікарських засобів для фармакотерапії коронавірусної хвороби (COVID-19) у пацієнтів з дуальними розладами: інформ. лист про нововведення, № 230. Київ: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2020. 6 с.
54. Гайдучок І. Г., Шаповалова В., Шаповалов Вал. В., Шаповалов В. В. Режим контролю лікарських засобів для фармакотерапії васкуліту Шенлейн-Геноха: інформ. лист про нововведення. № 64. Київ: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2021. 7 с.
55. Гланц С. Медико-биологическая статистика : пер. с англ. Москва : Практика, 1999. 459 с.
56. Головатюк Л. М. Стан імунної системи при дії на організм хімічних речовин. *Вісн. проблем біології і медицини*. 2015. Вип. 2.(4). С. 11–14.
57. Головач І. Ю, Егудина Е. Д., Рекалов Д. Г., Сапожниченко Л. В. Криоглобулинемия и криоглобулинемический васкулит в ревматологической практике: вопросы менеджмента и лечения. *Ревматологія*. 2019. Т. 8, № 4. С. 17–28.
58. Гончаренко В. В., Джораєва С. К., Гайдучок І. Г., Волков Т. О., Волянський А. Ю. Особливості впливу збудників родини Chlamydiaceae на життєздатність перещеплюваних клітин різного походження. *Інфекц. хвороби*. 2011. № 4. С. 50-54. doi: 10.11603/1681-2727.2011.4.618.
59. Горбаль Н. М., Іщейкін К. Е., Потьомкіна Г. О., Гайдучок І. Г., Кріль І. Й., Чоп'як В. В. Моніторинг синтезу IFN-α на місцевому та

- системному рівнях у хворих на рецидивуючу просту герпесвірусну інфекцію. *Проблеми екології та медицини*. 2018. Т. 22, № 5-6. С. 3–9.
60. Горбаль Н. М., Іщейкін К. Е., Потьомкіна Г. О., Гайдучок І. Г., Кріль І. Й., Чопяк В. В. Особливості продукції IFN- α у хворих на рецидивуючу герпесвірусну інфекцію 1-го та 2-го типів. *Сімейна медицина*. 2019. № 3(83). С. 37–42.
 61. Горбаль Н. М., Чопяк В. В., Синенький О. В., Гайдучок І. Г. Особливості фенотипового розподілу лімфоцитів та їх активізаційних маркерів у пацієнтів із інфекцією спричиненою вірусом простого герпесу та системними захворюваннями сполучної тканини. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Ser. Medicine*. 2020. Iss. 40. P. 23–32.
 62. Горбань Н. Застосування противірусної терапії у пацієнтів із простою герпесвірусною інфекцією та системними захворюваннями сполучної тканини. *Пр. Наук. т-ва ім. Шевченка*. 2019. Т. 57. Мед. науки. № 2. С. 128–132.
 63. Данилов А. И., Петроченкова Н. А., Ковалева Л. А., Осипенкова Т. А., Дробот Н. В., Евсеев А. В. Современные аспекты хламидийной инфекции (обзор). *Вестн. Смолен. гос. мед. акад.* 2018. Т. 17, № 3. С. 83–88.
 64. Диференціальна діагностика системних захворювань сполучної тканини та системних васкулітів у дітей : навч. посіб. Запоріжжя : ЗДМУ, 2018. 114 с.
 65. Дуда О. К., Колесник Р. О., Окружнов М. В., Бойко В. О., Колесник Р. О. Клінічні форми хронічної вірусної інфекції Епштейна–Барр: питання сучасної діагностики та лікування. *Актуал. інфектология*. 2015. № 1(6). С. 35–40.
 66. Дюдюн А. Д., Поліон Н. М., Шевченко І. Ю., Кондратьєва О. В., Плотнікова Л. В. Основні показники імунного статусу хворих на артропатичний псоріаз, асоційований із уrogenітальними інфекціями.

- Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология.* 2016. № 1-4. С. 35–41.
67. Дядык А. И., Багрий А. Э. Ракитская И. В., Щукина Е. В. Системная красная волчанка: некоторые вопросы этиологии и патофизиологии. *Укр. ревматол. журн.* 2009. № 2(36). С. 61–66.
 68. Ємченко Я. О., Іщейкін К. Є. Ефективність включення метформіну гідрохлорид до комплексної терапії хворих на псоріатичну хворобу та метаболічний синдром. *Світ медицини та біології.* 2015. № 4 (54). С. 22–27.
 69. Ємченко Я. О., Іщейкін К. Є., Кайдашев І. П. Аспекти формування персоніфікованого підходу до лікування коморбідності псоріатичної хвороби. *Вісн. проблем біології і медицини.* 2019. Вип. 2. Т. 2(151). С. 34–38.
 70. Ємченко Я. О., Іщейкін К. Є., Кайдашев І. П. Особливості клініко-лабораторних показників та клінічного перебігу псоріазу у хворих із супутнім аліментарним ожирінням. *Вісн. проблем біології і медицини.* 2021. Вип. 1 (159). С. 53–57.
 71. Ємченко Я. О., Кайдашев І. П., Іщейкін К. Є. Аналіз захворюваності та поширеності на псоріаз в Україні та Полтавській області. *Актуал. проблеми сучас. медицини.* 2014. Т. 14, № 3(47). С. 72–76.
 72. Ємченко Я. О., Іщейкін К. Є., Кайдашев І. П. Залежність клініко-лабораторних показників від рівня системного запалення у хворих псоріатичною хворобою. *Світ медицини та біології.* 2014. № 3(45). С. 40–43.
 73. Ємченко Я. О., Іщейкін К. Є., Кайдашев І. П., Безега О. В., Гайдучок І. Г. Дослідження взаємозв'язку циркадного ритму з тяжкістю перебігу псоріазу та ожиріння. *Acta Medica Leopoliensia.* 2021. Т. 27, № 1-2. С. 22-29.
 74. Ємченко Я. О., Іщейкін К. Є., Кайдашев І. П., Гайдучок І. Г. Піоглітазон у лікуванні хворих з коморбідністю псоріатичної хвороби

- та аліментарного ожиріння. *Укр. журн. дерматології, венерології, косметології*. 2021. № 1. С. 5–14.
75. Жеребятсьв О. С., Топол І. О., Деген А. С., Камишний О. М. Закономірності експресії TLR лімфоцитами за умов експериментальної патології. *Світ медицини та біології*. 2014. № 1(43). С. 163–169.
 76. Жолобова Е. С., Шахбазян И. Е., Улыбина О. В., Афолина Е. Ю. Ювенильный ревматоидный (идиопатический) артрит. *Рук-во по дет. ревматологии*. Москва, 2011. С. 162–245.
 77. Завіднюк Н. Г. Актуальні проблеми діагностики Епштейна–Барр вірусної інфекції. *Інфекц. хвороби*. 2015. № 4(82). С. 79–86.
 78. Заїчко К. О., Станіславчук М. А., Заїчко Н. В. Добова варіабельність рівня розчинних Toll-подібних рецепторів-2 в сироватці крові жінок, хворих на ревматоїдний артрит: зв'язок з перебігом захворювання. *Мед. та клін. хімія*. 2019. Т. 21, № 4. С. 5–12.
 79. Зайцева О. В. Синдром гипер-IgE. *Педиатрия*. 2016. Т. 95, № 4. С. 116–123.
 80. Зур Н. В., Миронов Л. Ю., Алешкин В. А., Афанасьев С. С., Рубальская Е. Е., Афанасьев М. С., Рубальский Е. О. Актуальные аспекты лабораторной диагностики урогенитальной хламидийной инфекции. *Астрахан. мед. журн.* 2016. № 1. С. 16–32.
 81. Иммунологические холодовые пробы у больных неспецифическим аортоартериитом и облитерирующим эндартериитом : информационный лист. Киев, 1984. 16 с.
 82. Иммунология: практикум. Клеточные, молекулярные и генетические методы исследования : учеб. пособие. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. 192 с.
 83. Исаков В. А., Архипова В. И., Исаков Д. В. Герпесвирусные инфекции человека : рук-во для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. Санкт-Петербург : СпецЛит, 2013. 670 с.

84. Казмірчук В. Є., Мальцев Д. В. Сучасний погляд на етіологію, патогенез і лікування аутоімунних хвороб людини. *Клін. імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2009. № 4(23). С. 23–32. URL: <https://kiai.com.ua/ua/archive/2009/4%2823%29/article-308/suchasniy-poglyad-na-etiologyu-patogenez-i-likuvannya-avtoimunnih-hvorob-lyudini> (дата перегляду: 09.04.2019).
85. Кайдашев И. П. Роль апоптоза в развитии аутоиммунных заболеваний. *Клін. імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2008. № 6(17). URL: <https://kiai.com.ua/ru/archive/2008/6%2817%29/article-243/rol-apoptoza-v-razvitii-autoimunnyh-zabolevaniy> (дата перегляду: 17.01.2020).
86. Капустина Т. А., Белова Е. В., Парилова О. В. Респираторный хламидиоз у школьников. *Рос. мед. журн*. 2014. № 20(6). С. 19–22.
87. Катунина О. Р. Функции Toll-подобных рецепторов как компонента врожденного иммунитета и их участие в патогенезе дерматозов различной этиологии. *Вестн. дерматологии и венерологии*. 2011. № 2. С. 18–25.
88. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із системним червоним вовчком : наказ Міністерства охорони здоров'я України від 12.10.2006 № 676. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0676282-06#Text> (дата звернення: 17.03.2020).
89. Коваленко С. О., Гавриленко Т. І., Рижкова Н. О., Якушко Л. В. Особливості проявів імунної відповіді у хворих на анкілозивний спондилоартрит. *Укр. ревматол. журн*. 2015. № 62(4). С. 60–65.
90. Ковальчук Л. В., Свитич О. А., Ганковская Л. В., Мироншиченкова А. М., Ганковский В. А. Роль toll-подобных рецепторов в патогенезе инфекционных заболеваний человека. *Человек и его здоровье*. 2012. № 2.

91. Козлов В. А. Иммунная парадигма и иммуносупрессорная доминанта в патогенезе основных заболеваний современного человека. *Бюл. сибир. медицины*. 2019. № 18(1). С. 7–17. doi: 10.20538/1682-0363-2019-1-7-17.
92. Колісник Н. В., Омелянчик Л. О. Методи лабораторної імунології. Запоріжжя : ЗНУ, 2010. 116 с.
93. Коровкина Е. С., Кажарова С. В. Роль toll-подобных рецепторов в патогенезе воспалительных заболеваний бронхолегочной системы. *Инфекция и иммунитет*. 2016. Т. 6, № 2. С. 109–116. doi: 10.15789/2220-7619-2016-2-109-116.
94. Кутова В. В., Джораєва С. Х. Досвід виділення хламідій у культурі клітин. *Дерматологія та венерологія*. 2004. № 2(24). С. 81–84.
95. Ланг Т. А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов, и рецензентов. Москва : Практическая медицина, 2016. 480 с.
96. Лисян Т. А., Пономарева И. Г., Кацалап О. Н., Тимофеева А. Ю. Микроэкология половых путей у женщин с бесплодием хламидийной этиологии. *Клин. лаборат. диагностика*. 2016. Т. 61, № 12. С. 853–857. doi: 10/18821/0869-2084-61-12-853-857.
97. Литусов Н. В. Хламидии : ил. учеб. пособие. Екатеринбург : УГМУ, 2017. 28 с.
98. Лядова Т. И. Генотипы вируса Эпштейна–Барр у пациентов с различными формами инфекции. *Проблеми безперервної мед. освіти та науки*. 2017. № 4. С. 60–65.
99. Мавров Г. И. Хламидийные инфекции: биология возбудителей, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика. Киев : Геркон, 2005. 524 с.
100. Мавров Г. І., Бондаренко Г. Л., Щербакова Ю. В. Особливості діагностики та лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом в осіб із груп ризику, уразливих щодо інфікування вірусом

- імунодефіциту людини. *Клін. імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2011. № 1. С. 44–54.
101. Мавров Г. І., Джораєв С. К., Гончаренко В. В. Вивчення, впливу хламідій різних видів на розвиток апоптозу у клітинних культурах L 929 та НЕР-2. *Дерматологія та венерологія*. 2011. № 4(54). С. 49–54.
 102. Мавров Г. І., Чінов Г. П. Новий фторхінолон моксифлоксацин у лікуванні хламідійної інфекції (огляд літератури і власні дослідження). *Укр. журн. дерматології, венерології, косметології*. 2003. № 4. С. 95–103.
 103. Мазуров В. И., Трофимов Е. А. Инновационные методы лечения системных аутоиммунных заболеваний. *Вестн. РАМН*. 2015. Т. 70(2). С. 165–168. doi: 10.15690/vramn.v70i2.1309.
 104. Марушко Т. В. Системні васкуліти: принципи діагностики та лікування. *Педіатрія*. 2020. № 1(52). С. 16–17.
 105. Маслова І. Г., Слободін Т. М., Михайловська Н. О., Лісяний М. І. Динаміка прозапальних та протизапальних цитокінів плазми крові при лікуванні болю в спині нестероїдними протизапальними засобами як біомаркер вираженості болю та запального процесу. *ScienceRise: Medical Science*. 2019. № 6(33). С. 32–36. doi: 10.15587/2519-4798.2019.185451.
 106. Мельник А. А. Иммунобиологические препараты в терапии ревматических заболеваний. *Нирки*. 2019. Т. 8, № 3. С. 174–188. doi: 10.22141/2307-1257.8.3.2019.176456.
 107. Мельников О. Ф. Роль вірусів і кріоглобулінів у перебігу алергічного риніту. *Інфекц. хвороби*. 2007. № 1. С. 21–25. doi: 10.11603/1681-2727.2007.1.1011.
 108. Методы клинических лабораторных исследований. 4-е изд. Москва : МЕДпресс-информ, 2011. 752 с.

109. Молочков В. А., Алешкин В. А., Скирда Т. А., Караулов А. В., Молочкова Ю. В., Антонова Е. В. К обследованию и лечению больных хроническим простатитом при персистирующем урогенитальном хламидиозе. *Альманах клин. медицины*. 2016. № 44(1). С. 114–120. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-114-120.
110. Нагорна Н. В., Дубова Г. В. Екологія та алергічна патологія у дітей: медико-соціальні аспекти. *Здоровье ребенка*. 2009. № 1. С. 30–32.
111. Насонов Е. Л., Александрова Е. Н., Новиков А. А. Аутоиммунные ревматические заболевания – проблемы иммунопатологии и персонифицированной терапии. *Вестн. РАМН*. 2015. Т. 70(2). С. 169–182. doi: 10/15690/vramn.v70i2.1310.
112. Насонов Е. Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. 464 с.
113. Національний перелік основних лікарських засобів : постанова Кабінету Міністрів України від 25.03.2009 р. № 333. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-%D0%BF#n15> (дата звернення: 25.06.2020).
114. Національний підручник з ревматології. Київ : Моріон, 2013. 687 с.
115. Недосекова Ю. В., Уразова О. И., Кравец Е. Б., Чайковский А. В. Роль апоптоза в развитии аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. *Бюл. сибир. медицины*. 2009. № 8(1). С. 64–70. doi: 10.20538/1682-0363-2009-1-64-70.
116. Оковитый С. В., Суханов Д. С, Романцов М. Г. Гепатотропные средства: современное состояние проблемы. *Терапевт. архив*. 2012. Т. 84, № 2. С. 62–68.
117. Олисов О. Ю., Гудова В. В., Быковская С. Н. Роль регуляторных Т-клеток в развитии аутоиммунной воспалительной реакции при псориазе. *Мед. алфавит*. 2019. Т. 1(7). С. 10–14. doi: 10.33667/2078-5631-2019-1-7(382)-10-14.

118. Осьодло Г. В., Федорова О. О. Комбінований захист печінки – основа сучасної гепатопротекції. *Раціон. фармакотерапія*. 2016. № 2(39). С. 45–52.
119. Пасієшвілі Н. М., Лупояд В. С., Ільченко В. О., Мошко Ю. О. Антифосфоліпідний синдром і вагітність. *Міжнар. мед. журн.* 2019. № 4. С. 20–22.
120. Перевезенцева Ю. Б. Апоптоз и его роль в патогенезе заболеваний почек. *Нефрология*. 2001. Т. 5, № 4. С. 17–23.
121. Попов М. М., Скляр Ф. І. Фагоцитарна активність моцитів периферичної крові у хворих на HBV-інфекцію. *Клін. та експерим. патологія*. 2017. Т. 16, № 3. С. 42–47.
122. Почивалов А. В., Погорелова Е. И. Особенности лечения обструктивных бронхитов и бронхиальной астмы у детей раннего возраста при хламидийной инфекции. *Приклад. информ. аспекты медицины*. 2015. Т. 18, № 6. С. 20–23.
123. Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів): постанова Кабінету Міністрів України від 30.11.2016 р. № 929. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/929-2016-%D0%BF#Text> (дата звернення: 19.04.2020).
124. Про затвердження Переліку лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 18.04.2019 № 876. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0509-19#Text> (дата звернення: 04.03.2020).
125. Псоріаз, включаючи псоріатичні артропатії. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. *Новости медицины и фармации*.

- Кардиология и ревматология*. 2016. С. 33–63. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/42404> (дата перегляду: 17.03.2019).
126. Радченко О. М. Вибір гепатопротектора для лікування уражень печінки. *Мед. газета*. 2020. № 1(470). URL: <https://health-ua.com/article/45875-vibr-gepatoprotektora-dlyalkuvannya-urazhen-peschinki> (дата перегляду: 14.05.2020).
 127. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва : Медиасфера, 2002. 312 с.
 128. Ревматология. Национальное руководство. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. 720 с.
 129. Руднева Е. Гельсинкская декларация этических принципов: версия 2008 г. *Укр. мед. часопис*. 2009. № 1(69). С. 107–112.
 130. Рябчук Ф. Н., Пирогова З. И. Клинико-лабораторная характеристика персистирующих форм герпес-вирусной инфекции у детей. *Лечащий врач*. 2011. № 8. С. 62–65.
 131. Савво В. М., Киселева Л. П. Вирусы и аутоиммунные ревматические заболевания взгляд на проблему. *Аннали Мечников. інту*. 2010. № 2. С. 5–10. URL: www.imiamn.org.ua/journal.htm5 (дата перегляду: 06.08.2020).
 132. Саложин К. В., Насонов Е. Л., Беленков Ю. Н. Роль эндотелиальной клетки в иммунопатологии. *Терапевт. архив*. 1992. № 3. С. 150–157.
 133. Сарабаева Н. Н., Пономарева Ю. В., Милякова М. Н. Макрофаги. Разнообразие фенотипов и функций, взаимодействие с чужеродными материалами. *Гены и клетки*. 2016. Т. 11(1). С. 9–17. URL: <https://genescells.ru/article/makrofagi-raznoobrazie-fenotipov-i-funktsiy-vzaimodeystvie-s-chuzherodnyimi-materialami/> (дата просмотра: 23.07.2019). Macrophages. Variety of phenotypes and functions, interaction with foreign materials.

134. Свінцицький А. С., Яременко О. Б., Пузанова О. Г., Хомченкова Н. І. Ревматичні хвороби та синдроми : довідник. Київ : Книга Плюс, 2006. 680 с.
135. Селютин А. В., Сельков С. А. Методы определения содержания Т-регуляторных клеток в периферической крови. *Terra medica*. 2008. № 4. С. 19–21.
136. Соколенко В. Л., Соколенко С. В. Прикладна імунологія. 2-е вид. Черкаси : ЛЕМАР-ПРОМ, 2015. 66 с.
137. Солдатова Е. Ю., Жолобова Е. С., Мелёхина Е. В., Горелов А. В. Распространенность герпесвирусной инфекции у больных с различными формами и вариантами ювенильного артрита. *Лечащий врач*. URL: <https://www.lvrach.ru/2017/06/15436739> (дата просмотра: 17.03.2019).
138. Станіславчук М. А., Заїчко К. О. Крос-культурна адаптація та валідація україномовної версії RAID у хворих на ревматоїдний артрит. *Укр. ревматол. журн.* 2019. № 77(3). С. 51–55. URL: <https://www.rheumatology.kiev.ua/article/12466/kros-kulturalna-adaptaciya-ta-validizaciya-ukrainomovnoi-versii-raid-u-xvorix-na-revmatoidnij-artrit> (дата перегляду: 02.05.2020). Cross-cultural adaptation and validation of the Ukrainian version of RAID in patients with rheumatoid arthritis.
139. Толстопятова М. А., Буслаева Г. А., Козлов И. Г. Роль рецепторов врожденного иммунитета в развитии инфекционной патологии у новорожденных детей. *Педиатрия. Журн. им. Г. Н. Сперанского*. 2009. Т. 87, № 1. С. 115–120.
140. Уніфікація лабораторних методів дослідження в діагностиці захворювань, що передаються статевим шляхом. Харків : Факт, 2000. 120 с.

141. Фрейдлин И. С. Регуляторные Т-клетки: происхождение и функции. *Мед. иммунология*. 2005. Т. 7, № 4. С. 347–354. doi: 10.15789/1563-0625-2005-4-347-354.
142. Хаитов Р. М., Игнатъева Г. А., Сидорович И. Г. Иммунология. Норма и патология : учебник. 3-е изд., перераб. и доп. Москва : Медицина, 2010. 750 с.
143. Хламідіози. *Інфекційні хвороби у дітей* : підручник. 2003. URL: <https://compendium.com.ua/uk/tutorials-uk/infektsiyi/hlamidiozi/> (дата перегляду: 18.10.2020).
144. Чернышов А. В., Андрейченко С. В., Талько В. В. Патогенетические механизмы развития антифосфолипидного синдрома. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2011. № 4. С. 26–31.
145. Чоп'як В. В., Зубченко С. О., Потьомкіна Г. О. Гіпер-IgE-синдром у практиці лікаря-алерголога та імунолога. *Астма та алергія*. 2016. № 2. С. 16–20.
146. Чоп'як В. В. Системні васкуліти : монографія. Львів : ЛНМУ імені Данила Галицького, 2014. 319с.
147. Чоп'як В. В., Потьомкіна Г. О., Гаврилюк А. М. Клінічна імунологія та алергологія : навч. посіб. Київ : Медицина, 2017. 224 с.
148. Чоп'як В. В., Прилуцький О. С., Потьомкіна Г. О. Базові методи лабораторних імунологічних досліджень : метод. рек. Львів ; Донецьк, 2008. С. 66.
149. Чоп'як В. В., Толстяк Я. Ф. Аутоантитіла при системному червоному вовчаку. *Імунологія та алергологія*. 2009. № 2-3. С. 119–126.
150. Чоп'як В. В., Федоров Ю. В. Імуноглобулінотерапія у клінічній практиці : метод. посіб. Київ, 2010. 28с.
151. Чоп'як В. В., Гайдучок І. Г., Ломіковська М. П. Експериментальний хламідіоз. *Проблеми екол. та мед. генетики і клін. імунології*. 2012. Вип. 6(114). С. 105–116.

152. Чумак А. А. Молекулярно-генетичні дослідження в лабораторній діагностиці на сучасному етапі. *Лаборат. діагностика*. 2009. № 1. С. 3–11.
153. Чуров А. В., Сюткина А. И., Мамашов К., Олейник Е. К. Возможности применения CD4⁺-регуляторных Т-клеток в терапии аутоиммунных заболеваний. *Вестн. иммунологии РГМУ*. 2019. № 6. С. 66–70. doi: 10.24075/vrgmu.2019.082.
154. Шестакова И. В. Лечить или не лечить Эпштейна-Барр вирусную инфекцию: подробный обзор различных тактик. *Инфекц. болезни: Новости. Мнения. Обучение*. 2013. № 3. С. 12–23. To treat or not to treat Epstein–Barr virus infection: a detailed overview of the different tactics.
155. Шмидт К. Клинические неудачи для агонистов toll-подобных рецепторов 9 при раке. *Nat Biotechnol*. 2007. № 25(8). С. 825–826.
156. Щербакова Ю. В. Современные аспекты лечения урогенитального хламидиоза. *Клін. імунологія, алергологія, інфектологія*. 2010. № 1. С. 47–51.
157. Яблонь О. С., Власенко Д. Ю. Toll-подібні рецептори: роль вродженого імунітету у патогенезі передчасних пологів та механізмах ушкодження центральної нервової системи у недоношених дітей. *Соврем. педиатрия*. 2015. № 5. С. 119–123.
158. Ярцев М. Н., Плахтиенко М. В. Гипер-IgE синдром. История болезни (от синдрома Иова до дефекта STAT3 гена). *Рос. аллергол. журн*. 2009. № 4.
159. Яцишин Р. І., Камінський В. Я., Малишок О. В. Сучасні підходи до лікування автоімунних захворювань. *Клін. імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2013. № 31(60). С. 5–11.
160. Agut H., Bonnafe P., Goutheret-Dejean A. Update on infections with human herpesviruses 6A, 6B and 7. *Med Mal Infect*. 2017. No 47(2). P. 83–91. doi: 10.1016/j.medmal.2016.09.004.

161. Aletaha D., Neogi T., Silman A. J., Funovits J., Felson D. T., Bingham C. O. 3rd, Birnbaum N. S., Burmester G. R., Bykerk V. P., Cohen M. D., Combe B., Costenbader K. H., Dougados M., Emery P., Ferraccioli G., Hazes J. M., Hobbs K., Huizinga T. W., Kavanaugh A., Kay J., Kvien T. K., Laing T., Mease P., Ménard H. A., Moreland L. W., Naden R. L., Pincus T., Smolen J. S., Stanislawska-Biernat E., Symmons D., Tak P. P., Upchurch K. S., Vencovský J., Wolfe F., Hawker G. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010. No 69(9). P. 2569–2581. doi: 10.1002/art.27584.
162. Alivernini S., Gremese E., McSharry Ch., Tolusso B., Ferraccioli G., McInnes I. B., Kurowska-Stolarska M. MicroRNA-155-at the critical interface of innate and adaptive immunity in arthritis. *Front Immunol.* 2018. No 5(8). 1932. doi: 10.3389/fimmu.2017.01932.
163. Annunziato F., Cosmi L., Liotta F., Maggi E., Romagnani S. Main features of human T-helper 17 cells. *Ann NY Acad Sci.* 2013. Vol. 1284. P. 66–70. doi: 10.1111/nyas.12075.
164. Aravalli R. N., Hu S., Rowen T. N., Palmquist J. M., Lokensgard J. M. Cutting edge: TLR2-mediated proinflammatory cytokine and chemokine production by microglial cells in response to herpes simplex virus. *J Immunol.* 2005. Vol. 175(7). P. 4189–4193. doi: 10.4049/jimmunol.175.7.4189.
165. Arbuckle M. R., McClain M. T., Rubertone M. V., Scofield R. H., Dennis G. J., James J. A., Harley J. B. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2003. Vol. 349. P. 1526–1533. doi: 10.1056/NEJMoa021933.
166. Ardoin S. P., Pisetsky D. S. Developments in the scientific understanding of lupus. *Arthritis Res Ther.* 2008. Vol. 10(5). P. 218–226. doi: 10.1186/ar2488.

167. Aringer M., Schulze-Koops H. Immunology of systemic inflammatory diseases. *Orthopade*. 2018. Vol. 47(11). P. 891–898. doi: 10.1007/s00132-018-3647-z.
168. Arvola T., Hvitfelt-Koskelainen J., Eriksson U. M., Tahvanainen A., Isolauri E. Breastfeeding and allergy counselling: theory and practice. *Acta Paediatr*. 2000. Vol. 89. P. 365–374.
169. Askhakov M. S., Chebotarev V. V., Chebotareva N. V., Bronnikova E. V., Dzhambekov M. S. The new step in the treatment of genital herpes. *League Medica*. 2017. Vol. 2. P. 8–10.
170. Athanassakis I., Vassiliadis S. T-regulatory cells: are we rediscovering T suppressor? *Immunol Lett*. 2002. Vol. 3(84). P. 179–183. doi: 10.1016/s0165-2478(02)00182-7.
171. Auletta J. J., Bartholomew A. M., Maziarz R. T., Deans R. J., Miller R. H., Lazarus H. M., Cohen J. A. The potential of mesenchymal stromal cells as a novel cellular therapy for multiple sclerosis. *Immunotherapy*. 2012. Vol. 4(5). P. 529–547. doi: 10.2217/imt.12.41.
172. Baccala R., Hoebe K., Kono D. H., Beutler B., Theofilopoulos A. N. TLR-dependent and TLR-independent pathways of type I interferon induction in systemic autoimmunity. *Nat Med*. 2007. Vol. 13(5). P. 543–551. doi: 10.1038/nm1590 49.
173. Bach J. F. Infections and autoimmune diseases. *J Autoimmun*. 2005. Vol. 25, Suppl. P. 74–80. doi: 10.1016/j.jaut.2005.09.024.
174. Bach J.-F. Regulatory T cells under scrutiny. *Nat Rev Immunol*. 2003. Vol. 3(3). P. 189–198. doi: 10.1038/nri1026.
175. Bacigalupo A., Valle M., Podesta M., Bacigalupo A., Valle M., Podesta M., Pitto A., Zocchi E., De Flora A., Pozzi S., Luchetti S., Frassoni F., Van Lint M. T., Piaggio G. T-cell suppression mediated by mesenchymal stem cells is deficient in patients with severe aplastic anemia. *Exp Hematol*. 2005. Vol. 33(7). P. 819–827. doi: 10.1016/j.exphem.2005.05.006.

176. Baecher-Allan C., Brown J. A., Freeman G. J., Hafler D. A. CD4⁺CD25^{high} regulatory cells in human peripheral blood. *J Immunol.* 2001. Vol. 167(3). P.1245–1253. doi: 10.4049/jimmunol.167.3.1245.
177. Balandraud N., Guis S., Meynard J. B., Auger I., Roudier J. Long-term treatment with methotrexate or tumor necrosis factor alpha inhibitors does not increase Epstein–Barr virus load in patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007. Vol. 57(5). P. 762–767. doi: 10.1002/art.22783.
178. Ball R. J., Avenell A., Aucott L., Hanlon P., Vickers M. A. Systematic review and meta-analysis of the sero-epidemiological association between Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015. Vol. 17. 274. doi: 10.1186/s13075-015-0755-6.
179. Barzilai O., Ram M., Shoenfeld Y. Viral infection can induce the production of autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol.* 2007. Vol. 19(6) P. 636–643. doi: 10.1097/BOR.0b013e3282f0ad25.
180. Baumann I., Kolowos W., Voll R. E., Manger B., Gaipf U., Neuhuber W. L., Kirchner Th., Kalden J. R., Hermann M. Impaired uptake of apoptotic cells into tingible body macrophages in germinal centers of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2002. Vol. 46(1). P. 191–201. doi: 10.1002/1529-0131(200201)46:1<191::AID-ART10027>3.0.CO;2-K.
181. Berenson C. S., Kruzel R. L., Wrona C. T., Mammen M. J., Sethi S. Impaired innate COPD alveolar macrophage responses and Toll-like receptor-9 polymorphisms. *PLoS One.* 2015. Vol. 10(9). e:0134209. doi: 10.1371/journal.pone.0134209.
182. Bigler C., Lopez-Trascasa M., Potlukova E., Moll S., Danner D., Schaller M., Trendelenburg M. Antinucleosome antibodies as a marker of active proliferative lupus nephritis. *Am J Kidney Dis.* 2008. Vol. 51(4). P. 624–629. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.10.041.
183. Bijl M., Reefman M., Horst E., Limburg P. C., Kallenberg C. G. Reduced uptake of apoptotic cells by macrophages in Systemic lupus

- erythematosus (SLE): correlates with decreased serum levels of complement. *Ann Rheum Dis.* 2006. Vol. 65(1). P. 57–63. doi: 10.1136/ard.2005.035733.
184. Bilyy R. O., Shkandina T., Tomin A., Muñoz L. E., Franz S., Antonyuk V., Kit Y.Y., Zirngibl M., Fürnrohr B. G., Janko C., Lauber K., Schiller M., Schett G., Stoika R. S., Herrmann M. Macrophages discriminate glycosylation patterns of apoptotic cell-derived microparticles. *J Biol Chem.* 2012. Vol. 287(1). P. 496–503. doi: 10.1074/jbc.M111.273144.
 185. Bilyy R., Stoika R. Search for novel cell surface markers of apoptotic cells. *Autoimmunity.* 2007. Vol. 40(4). P. 249–253. doi: 10.1080/08916930701358867.
 186. Bilyy R., Stoika R. Sweet taste of cell death: Role of carbohydrate recognition systems. *Ukr Biochem J.* 2013. Vol. 85(6). P. 183–196. doi:15407/ubj85.06.183.
 187. Blbulyan A., Martirosyan A., Petrek M., Navratilova Z., Manukyan G. Antiphospholipid syndrome. and monocytes: new aspects. *Georgian Med News.* 2017. Vol. 268–269. P. 12–17.
 188. Bluestone J. A., Abbas A. K. Natural versus adaptive regulatory T cells. *Nat Rev Immunol.* 2003. Vol. 3(3). P. 253–257. doi: 10.1038/nri1032.
 189. Bombardier C., Gladman D. D., Urowith M. B., Caron D., Chang C. H. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum.* 1992. Vol. 35(6). P. 630–640. doi: 10.1002/art.1780350606.
 190. Borstel A. von, Sanders J. S., Rutgers A., Stegeman C. A., Heeringa P., Abdulahad W. H. Cellular immune regulation in the pathogenesis of ANCA-associated vasculitides. *Autoimmun Rev.* 2018. Vol. 17(4). P. 413–421. doi: 10.1016/j.autrev.2017.12.002.
 191. Bouffi C., Djouad F., Mathieu M., Noël D., Jorgensen C. Multipotent mesenchymal stromal cells and rheumatoid arthritis: risk or benefit?

- Rheumatology* (Oxford). 2009. Vol. 48(10). P. 1185–1189. doi: 10.1093/rheumatology/kep162.
192. Bovenschen H. J., Kerkhof P. C. van de, Erp P. E. van, Woestenenk R., Joosten I., Koenen H. J. Foxp3+ regulatory T cells of psoriasis patients easily differentiate into IL-17Aproducing cells and are found in lesional skin. *J Invest Dermatol.* 2011. Vol. 131(9). P. 1853–1860. doi: 10.1038/jid.2011.139.
 193. Bowie A., O'Neill L. A. The interleukin-1 receptor/Toll-like receptor superfamily: signal generators for pro-inflammatory interleukins and microbial products. *J Leukoc Biol.* 2000. Vol. 67(4). P. 508–514. doi: 10.1002/jlb.67.4.508.
 194. Bowis J. Allergic diseases. Minor irritation or major aggravation. Brussel : USB Pharma SA, 2009. 23 p.
 195. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., Fauler B., Uhlemann Y., Weiss D. S., Weinrauch Y., Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004. Vol. 303(5663). P. 1532–1535. doi: 10.1126/science.1092385.
 196. Burbano C., Villar-Vesga J., Vásquez G., Muñoz-Vahos C., Rojas M., Castaño D. Proinflammatory Differentiation of Macrophages Through Microparticles That Form Immune Complexes Leads to T- and B-Cell Activation in Systemic Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2019. Vol. 10. 2058. doi: 10.3389/fimmu.2019.02058.
 197. Buriak I., Fleck R. A., Goltsev A., Shevchenko N., Petrushko M., Yurchuk T., Puhovkin A., Rozanova S., Guibert E. E., Robert M. C., Paz L. J. de, Powell-Palm M. J., Fuller B. Translation of Cryobiological Techniques to Socially Economically Deprived Populations–Part 1: Cryogenic Preservation Strategies. *J Med Devices.* 2020. Vol. 14(1). 010801. doi: 10.1115/1.4045878.
 198. Begone E., Michel L., Flageul B., Beaudoin I., Jean-Louis F., Bachelez H., Dubertret L., Musette P. Expression, subcellular localization and cy-

- tokinic modulation of Toll-like receptors (TLRs) in normal human keratinocytes: TLR2 up-regulation in psoriatic skin. *Europ J Dermatol*. 2007. Vol. 17(6). P. 497–506.
199. Cacoub P., Comarmond C., Domont F., Savey L., Saadoun D. Cryoglobulinemia Vasculitis. *Am J Med*. 2015. Vol. 128(9). P. 950–955. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.02.017.
 200. Casciola-Rosen L. A., Anhalt G., Rosen A. Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes. *J Exp Med*. 1994. Vol. 179(4). P. 1317–1330. doi: 10.1084/jem.179.4.1317.
 201. Castro-Villegas C., Pérez-Sánchez C., Escudero A., Filipescu I., Verdu M., Ruiz-Limón P., Aguirre M. A., Jiménez-Gomez Y., Font P., Rodríguez-Ariza A., Peinado J. R., Collantes-Estévez E., González-Conejero R., Martinez C., Barbarroja N, López-Pedrerá C. Circulating miRNAs as potential biomarkers of therapy effectiveness in rheumatoid arthritis patients treated with anti-TNF α . *Arthritis Res Ther*. 2015. Vol. 17(1). 49. doi: 10.1186/s13075-015-0555-z.
 202. Cavalli G., Dinarello C. A. Treating rheumatological diseases and comorbidities with interleukin-1 blocking therapies. *Rheumatology (Oxford)*. 2015. Vol. 54(12). P. 2134–2144. doi: 10.1093/rheumatology/kev269.
 203. Cen O., Longnecker R. Latent Membrane Protein 2 (LMP2). *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015. Vol. 391. P. 151–180. doi: 10.1007/978-3-319-22834-1_5.
 204. Chan J. L., Tang K. C., Patel A. P., Bonilla L. M., Pierobon N., Ponzo N.M., Rameshwar P. Antigen-presenting property of mesenchymal stem cells occurs during a narrow window at low levels of interferon- γ . *Blood*. 2006. Vol. 107(12). P. 4817–4824. doi: 10.1182/blood-2006-01-0057.
 205. Chan N. C. N., Tang S. S. H. Cryoglobulinemia presenting with crystals in peripheral blood. *Blood*. 2015. Vol. 126(24). 2642. doi: 10.1182/blood-2015-06-650424.

206. Chaturvedi S., McCrae K. R. The antiphospholipid syndrome: still an enigma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015. Vol. 2015. P. 53–60. doi: 10.1182/asheducation-2015.1.53.
207. Che H., Lukas C., Morel J., Combe B. Risk of herpes zoster during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. Systemic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2014. Vol. 81(3). P. 215–221. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.07.009.
208. Chen G. Y., Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol*. 2010. Vol. 10(12). P. 826–837. doi: 10.1038/nri2873.
209. Chimenti M. S., Ballanti E., Triggianese P., Perricone R. Vasculitides and the Complement System: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015. Vol. 49(3). P. 333–346. doi: 10.1007/s12016-014-8453-8.
210. Cho M., Ju J., Kim H.-R., Oh H.-J., Kang Ch.-M., Jhun J.-Y., Lee S.-Y., Park M.-K., Min J.-K., Park S.-H., Lee S.-H., Kim H.-Y. Toll-like receptor 2 ligand mediates the upregulation of angiogenic factor, vascular endothelial growth factor and interleukin-8/CXCL8 in human rheumatoid synovial fibroblasts. *Immunol Lett*. 2007. Vol. 108(2). P. 121–128. doi: 10.1016/j.imlet.2006.11.005.
211. Chopyak V. V. Lectures of clinical immunology and allergology for practitioners doctors. Lviv : LNMU, 2018.
212. Christoffersson G., Herrath M. von. Regulatory Immune Mechanisms beyond Regulatory T Cells. *Trends Immunol*. 2019. Vol. 40(6). P. 482–491. doi: 10.1016/j.it.2019.04.005.
213. Cocchiaro J. L, Valdivia R. H. New insights into Chlamydia intracellular survival mechanisms. *Cell Microbiol*. 2009. Vol. 11(11). P. 1571–1578. doi: 10.1111/j.1462-5822.2009.01364.x.
214. Comar M., Delbue S., Lepore L., Martelossi S., Radillo O., Ronfani L., D'Agaro P., Ferrante P. Latent viral infections in young patients with inflammatory diseases treated with biological agents: prevalence of JC

- virus genotype 2. *J Med Virol.* 2013. Vol. 85(4). P. 716–722. doi: 10.1002/jmv.23525.
215. Costenbader K. H., Karlson E. N. Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis: is there a link? *Arthritis Res Ther.* 2006. Vol. 8(1). 204. doi: 10.1186/ar1893.
 216. Croft M., Siegel R. M. Beyond TNF: TNF superfamily cytokines as targets for the treatment of rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2017. Vol. 13(4). P. 217–233. doi: 10.1038/nrrheum.2017.
 217. Cui B., Chen L., Zhang S., Mraz M., Fecteau J. F., Yu J., Ghia E. M., Zhang L., Bao L., Rassenti L. Z., Messer K., Calin G. A., Croce C. M., Kipps T. J. MicroRNA-155 influences B cell receptor signaling and associates with aggressive disease in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2014. Vol. 124(4). P. 546–554. doi: 10.1182/blood-2014-03-559690.
 218. Dai Y., Huang Y. S., Tang M., Lv T. Y., Hu C. X., Tan Y. H., Xu Z. M., Yin Y. B. Microarray analysis of microRNA expression in peripheral blood cells of systemic lupus erythematosus patients. *Lupus.* 2007. Vol. 16(12). P. 939–946. doi: 10.1177/0961203307084158.
 219. Damoiseaux J., Andrade L. E., Fritzler M. J., Shoenfeld Y. Autoantibodies 2015: From diagnostic biomarkers toward prediction, prognosis and prevention. *Autoimmun Rev.* 2015. Vol. 14(6). P. 555–563. doi: 10.1016/j.autrev.2015.01.017.
 220. Darrah E., Andrade F. NETs: the missing link between cell death and systemic autoimmune diseases? *Front Immunol.* 2013. Vol. 3. 428. doi: 10.3389/fimmu.2012.00428.
 221. Davies H. D., Byington C. L., Maldonado Y. A., Barnett E. D., Edwards K. M., Lynfield R., Munoz-Rivas F. M., Nolt D. L., Nyquist A. C., Rathore M. H., Sawyer M. H., Steinbach W. J., Tan T. Q., Zaoutis T. E. Infectious Complications With the Use of Biologic Response Modifiers in Infants and Children. *Pediatrics.* 2016. Vol. 138(2). e20161209. doi: 10.1542/peds.2016–1209.

222. Deane K. D., El-Gabalawy H. Pathogenesis and prevention of rheumatic disease: focus on preclinical RA and SLE. *Nat Rev Rheumatol.* 2014. Vol. 10(4). P. 212–228. doi: 10.1038/nrrheum.2014.6.
223. Delgadillo X., Ortega A. E., Greco A. M. Systemic and Autoimmune Diseases. *Clin Colon Rectal Surg.* 2019. Vol. 32(5). P. 372–376. doi: 10.1055/s-0039-1687833
224. Delogu L. G., Deidda S., Delitala G., Manetti R. Infectious diseases and autoimmunity. *J Infect Dev Ctries.* 2011. Vol. 5(10). P. 679–687. doi: 10.3855/jidc.2061.
225. Deng Y., Li T., Xie X., Xia D., Ding L., Xiang H., Ma J. J., Li W. Hyper IgE syndrome associated with novel and recurrent STAT3 mutations: Two case reports. *Medicine (Baltimore).* 2019. Vol. 98(6). e14003. doi: 10.1097/MD.00000000000014003.
226. Djouad F., Bouffi C., Ghannam S., Noël D., Jorgensen C. Mesenchymal stem cells: innovative therapeutic tools for rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2009. Vol. 5(7). P. 392–399. doi: 10.1038/nrrheum.2009.104.
227. Doxaki C., Kampranis S. C., Eliopoulos A. G., Spilianakis C., Tsatsanis C. Coordinated regulation of miR-155 and miR-146a genes during induction of endotoxin tolerance in macrophage. *J Immunol.* 2015. Vol. 195(12). P. 5750–5761. doi: 10.4049/jimmunol.1500615.
228. Draborg A. H., Duus K., Houen G. Epstein-Barr virus in systemic autoimmune diseases. *Clin Dev Immunol.* 2013. Vol. 2013. 535738. doi: 10.1155/2013/535738.
229. Efe C., Purnak T., Ozaslan E., Ozbalkan Z. Systemic sclerosis and autoimmune hepatitis. *Clin Rheumatol.* 2010. Vol. 29(6). 695. doi: 10.1007/s10067-010-1440-4.
230. Eliassen E., Krueger G., Luppi M., Ablashi D. Lymphoproliferative syndromes associated with human herpesvirus-6A and human herpesvirus-6B. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2018. Vol. 10(1). e2018035. doi: 10.4084/MJHID.2018.035.

231. El-Maraghy N., Ghaly M. S., Dessouki O., Nasef S. I., Metwally L. CD4+CD25-Foxp3+ T cells as a marker of disease activity and organ damage in systemic lupus erythematosus patients. *Arch Med Sci.* 2018. Vol. 14(5). P. 1033–1040. doi: 10.5114/aoms.2016.63597.
232. Elsayed H. M., Khater W. S., Ibrahim A. A., Hamdy M. S., Morshedy N. A. MicroRNA-146a expression as a potential biomarker for rheumatoid arthritis in Egypt. *Egypt J Med Hum Gen.* 2017. Vol. 18(2). P. 173–179. doi: 10.1016/j.ejmhg.2016.07.001.
233. Erwig L.-P., Henson P. M. Immunological consequences of apoptotic cell phagocytosis. *Am J Pathol.* 2007. Vol. 171(1). P. 2–8. doi: 10.2353/ajpath.2007.070135.
234. Fadok V. A., Voelker D. R., Campbell P. A., Cohen J. J., Bratton D. L., Henson P. M. Exposure of phosphatidylserine on the surface of apoptotic lymphocytes triggers specific recognition and removal by macrophages. *J Immunol.* 1992. Vol. 148(7). P. 2207–2216.
235. Farrell P. J. Epstein-Barr Virus and Cancer. *Annu Rev Pathol.* 2019. Vol. 14. P. 29–53. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-013023.
236. Filint J., Panchal S., Hurrell A., Venne M. van de, Gayed M., Schreiber K., Arthanari S., Cunningham J., Flanders L., Moore L., Crossley A., Purushotham N., Desai A., Piper M., Nisar M., Khamashta M., Williams D., Gordon C., Giles I., BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part II: analgesics and other drugs used in rheumatology practice. *Rheumatology (Oxford).* 2016. Vol. 55(9). P. 1698–1702. doi: 10.1093/rheumatology/kev405.
237. Filková M., Aradi B., Senolt L., Ospelt C., Vettori S., Mann H., Filer A., Raza K., Buckley C. D., Snow M., Vencovský J., Pavelka K., Michel B. A., Gay R. E., Gay S., Jüngel A. Association of circulating miR-223 and miR-16 with disease activity in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann*

- Rheum Dis.* 2014. Vol. 73(10). P. 1898–1904. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202815.
238. Forte E., Luftig M. A. The role of microRNAs in Epstein-Barr virus latency and lytic reactivation. *Microbes Infect.* 2011. Vol. 13(14–15). P. 1156–1167. doi: 10.1016/j.micinf.2011.07.007.
 239. Frazer-Abel A., Sepiashvili L., Mbughuni M. M., Willrich M. A. V. Overview of Laboratory Testing and Clinical Presentations of Complement Deficiencies and Dysregulation. *Adv Clin Chem.* 2016. Vol. 77. P. 1–75. doi: 10.1016/bs.acc.2016.06.001.
 240. Funderburg N., Luciano A. A., Jiang W., Rodriguez B., Sieg S. F., Lederman M. M. Toll-like receptor ligands induce human T cell activation and death, a model for HIV pathogenesis. *PLoS One.* 2008. Vol. 3(4). 1915. doi: 10.1371/journal.pone.0001915.
 241. Garty B. Z. The disease of JOB. *Harefuah.* 2019. Vol. 158(9). P. 612–614.
 242. Gelfand E. W. Intravenous Immune Globulin in Autoimmune and Inflammatory Diseases. *N Engl J Med.* 2012. Vol. 367(21). P. 2015–2025. doi: 10.1056/NEJMr1009433.
 243. Gelman A. E., Zhang J., Choi Y., Turka L. A. Toll-like receptor ligands directly promote activated CD4+ T cell survival. *J Immunol.* 2004. Vol. 172(10). P. 6065–6073. doi: 10.4049/jimmunol.172.10.6065.
 244. Gene Therapy for Autoimmune and Inflammatory Diseases. Basel : Springer, 2010. 256 p.
 245. Gerrard J. W., Geddes C. A., Reggin P. L., Gerrard C. D., Horne S. Serum IgE levels in white and Metis communities in Saskatchewan. *Ann Allergy.* 1976. Vol. 37(2). P. 91–100.
 246. Gómez-Puerta J. A., Cervera R., Espinosa G., Asherson R. A., García-Carrasco M., Costa I. P. da, Andrade D. C., Borba E. F., Makatsaria A., Bucciarelli S., Ramos-Casals M., Font J. Catastrophic antiphospholipid syndrome during pregnancy and puerperium: maternal and fetal

- characteristics of 15 cases. *Ann Rheum Dis.* 2007. Vol. 66(6). P. 740–746. doi: 10.1136/ard.2006.061671.
247. Gossec L., Paternotte S., Aanerud G., Balanescu A., Boumpas, D. Carmona L., Wit M. de, Dijkmans B. A., Dougados M., Englbrecht M., Gogus F., Heiberg T., Hernandez C., Kirwan J. R., Mola E. M., Cerinic M. M., Otsa K., Schett G., Scholte-Voshaar M., Sokka T., Krause G. von, Wells G. A., Kvien T. K. Finalisation and validation of the rheumatoid arthritis impact of disease score, a patient-derived composite measure of impact of rheumatoid arthritis: a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis.* 2011. Vol. 70(6). P. 935–942. doi: 10.1136/ard.2010.142901.
 248. Götestam Skorpen C., Hoeltzenbein M., Tincani A. Fischer-Betz R., Elefant E., Chambers C., Silva J. da, Nelson-Piercy C., Cetin I., Costedoat-Chalumeau N., Dolhain R., Förger F., Khamashta M., Ruiz-Irastorza G., Zink A., Vencovsky J., Cutolo M., Caeyers N., Zumbühl C., Østensen M. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 2016. Vol. 75(5). P. 795–810. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208840.
 249. Gourzones C., Gelin A., Bombik I., Klibi J., Verillaud B., Guigay J., Lang P., Téman S., Schneider V., Amiel C., Baconnais S., Jimenez A. S., Busson P. Extra-cellular release and blood diffusion of BART viral micro-RNAs produced by EBV-infected nasopharyngeal carcinoma cell. *Virol J.* 2010. Vol. 7. 271. doi: 10.1186/1743-422X-7-271.
 250. Goussetis E., Peristeri I., Kitra V., Traeger-Synodinos J., Theodosaki M., Psarra K., Kanariou M., Tzortzatou-Stathopoulou F., Petrakou E., Fylaktou I., Kanavakis E., Graphakos S. Successful longterm immunologic reconstitution by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation cures patients with autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2010. Vol. 126(2). P. 392–394. doi: 10.1016/j.jaci.2010.05.005.
 251. Groot N., Graeff N. de, Avcin T., Bader-Meunier B., Dolezalova P., Feldman B., Kenet G., Koné-Paut I., Lahdenne P., Marks S. D., McCann

- L., Pilkington C. A., Ravelli A., Royen-Kerkhof A. van, Uziel Y., Vastert S. J., Wulffraat N. M., Ozen S., Brogan P., Kamphuis S., Beresford M. W. European evidence based recommendations for diagnosis and treatment of paediatric antiphospholipid syndrome: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis.* 2017. Vol. 76(10). P. 1637–1641. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-211001.
252. Gropp K., Weber N., Reuter M., Micklisch S., Kopka I., Hallström T., Skerka C. β 2GPI the major target in antiphospholipid syndrome, is a special human complement regulator. *Blood.* 2011. Vol. 118(10). P. 2274–2283. doi: 10.1182/blood-2011-02-339564.
253. Grotto I., Mimouni D., Huerta M., Mimouni M., Cohen D., Robin G., Pitlik S., Green M. S. Clinical and laboratory presentation of EBV positive infectious mononucleosis in young adults. *Epidemiol Infect.* 2003. Vol. 131(1). P. 683–689. doi: 10.1017/s0950268803008550.
254. Gupta A., Sen R., Batra C., Banerjee D., Gupta A., Jain M. Haemophagocytic syndrome secondary to cytomegalovirus infection in an infant. *J Cytol.* 2011. Vol. 28(1). P. 36–38. doi: 10.4103/0970-9371.76949.
255. Haiduchok I. H., Horbal N. M., Potemkina G. O., Fedorov Y. V., Chopyak V. V. Recurrent herpes simplex evaluation of interferonogenesis at the local and systemic levels. *Світ медицини та біології.* 2021. No 2(76). P. 193–197. doi: 10.26724/2079-8334-2021-2-76-193-197. (Web of Science)
256. Hakkim A., Furnrohr B. G., Amann K., Laube B., Abed U. A., Brinkmann V., Herrmann M., Voll R. E., Zychlinsky A. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010. Vol. 107(21). P. 9813–9818. doi: 10.1073/pnas.0909927107.
257. Halenius A., Hengel H. Human cytomegalovirus and autoimmune disease. *Biomed Res Int.* 2014. Vol. 2014. 472978. doi: 10.1155/2014/472978.

258. Hartung A., Makarewicz O., Egerer R., Karrasch M., Klink A., Sauerbrei A., Kentouche K., Pletz M. W. EBV miRNA expression profiles in different infection stages: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2019. Vol. 14(2). e0212027. doi: 10.1371/journal.pone.0212027.
259. Hayduchok I., Shapovalov V. Organizational and legal measures of state control of reforming and modernizing the health care on principles of pharmaceutical and medical law. *Actual Problems of Medicine and Pharmacy*. 2020. Vol. 1(1-2). P. 29-38. URL: <https://apmplmi.com/index.php/apmp/article/view/11> (date of the view: 15.01.2021) (In Ukrainian).
260. Hayduchok I. Pharmacotherapy of immunopathological syndromes among patients with systemic lupus erythematosus based on ABC/VEN analysis. *Acta Scientific Medical Science*. 2021. Vol. 5, Iss. 6. P. 67–73. doi: 10.31080/ASMS 2020.05.0925.
261. Hayduchok I. Pharmacotherapy of Systemic autoimmune diseases in conditions of the COVID-19 pandemic: innovative experimental study. *Science Review*. 2021. Vol.13 (38). P.1-7. (*Science Review*.https://doi.org/10.31435/rsglobal_sr/30072021 (Index Copernicus))
262. Hayduchok I. Pharmacotherapy of Systemic Vasculitis Combined with Cryoglobulinemic Syndrome using Pharmacoeconomic Approaches. *Global Journal of Health Science*. 2021. Vol. 13, No 7. P. 78–88. doi: 10.5539/gjhs. v13n7p78 2021. Vol.44 (1). P.252-262. doi:<https://doi.org/10.23856/4430> (Index Copernicus).
263. Hayduchok I. The use of hepatoprotectors in the pharmacotherapy of comorbid vasculitis with cryoglobulinemic syndrome. *Scientific journal of Polonia university*. 2021. Vol.44 (1). P.252-262. doi:<https://doi.org/10.23856/4430>
264. Hayduchok V. O., Shapovalova K. E., Ishcheikin V. V., Chopyak V. V., Shapovalov (JR.) V. V. Pharmaeconomic approaches for pharmacotherapy of Rheumatoid arthritis. *Likars'ka Sprava*. 2021. No 1-2. P. 54–63.

doi: 10.31640/JVD.12.2021.

265. He Y. Y., Liu B., Xiao X. P. Hyper-IgE syndromes. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2017. Vol. 31(11). P. 892–896. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2017.11.019.
266. Heldwein E. E. Up close with herpesviruses. *Science*. 2018. Vol. 360(6384). P. 34–35. doi: 10.1126/science.aat3990.
267. Herrero C., Perez-Simon J. A. Immunomodulatory effect of mesenchymal stem cells. *Braz J Med Biol Res*. 2010. Vol. 43(5). P. 425–430. doi: 10.1590/s0100-879x2010007500033.
268. Herrmann M., Voll R. E., Kalden J. R. Etiopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Immunol Today*. 2000. Vol. 21(9). P. 424–426. doi: 10.1016/s0167-5699(00)01675-3.
269. Hochberg M., Chang R. W., Dwosh I., Lindsey S., Pincus T., Wolfe F. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1992. Vol. 35(5). P. 498–502. doi: 10.1002/art.1780350502.
270. Hochreiter-Hufford A., Ravichandran K. S. Clearing the dead: apoptotic cell sensing, recognition, engulfment, and digestion. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013. Vol. 5(1). a008748. doi: 10.1101/cshperspect.a008748.
271. Holstrom K., Pedersen A. E., Gad M. Analysis of miR-146a and miR142–3p as potential markers of freshly isolated or in vitro-expanded human Treg cells. *Scand J Immunol*. 2017. Vol. 85(2). P. 113–121. doi: 10.1111/sji.12517.
272. Hotchkiss R. S., Strasser A., McDunn J. E., Swanson P. E. Cell death. *N Engl J Med*. 2009. Vol. 361(16). P. 1570–1583. doi: 10.1056/NEJMr0901217.
273. Hu L., Lin Z., Wu Y., Dong J., Zhao B., Cheng Y., Huang P., Xu L., Xia T., Xiong D., Wang H., Li M., Guo L., Kieff E., Zeng Y., Zhong Q., Zeng M. Comprehensive profiling of EBV gene expression in nasopharyngeal

- carcinoma through paired-end transcriptome sequencing. *Front Med.* 2016. Vol. 10(1). P. 61–75. doi: 10.1007/s11684-016-0436-0.
274. Huang R.-Y., Wu J.-Q., Liu Z.-H., Sun S.-L. MicroRNAs in rheumatoid arthritis: what is the latest with regards to diagnostics? *Expert Rev Mol Diagn.* 2019. Vol. 19(5). P. 363–366. doi: 10.1080/14737159.2019.1599716.
275. Ince-Askan H., Dolhain R. J. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015. Vol. 29(4). P. 580–596. doi: 10.1016/j.berh.2015.07.001.
276. Iwaniec T., Kaczor M. P., Celińska-Löwenhoff M., Polański S., Musiał J. Clinical significance of anti-domain 1 β 2-glycoprotein I antibodies in antiphospholipid syndrome. *Thromb Res.* 2017. Vol. 153. P. 90–94. doi: 10.1016/j.thromres.2017.02.019.
277. Jakobsson G. L., Stephansson O., Askling J., Jacobsson L. T. H. Pregnancy outcomes in patients with ankylosing spondylitis: a nationwide register study. *Ann Rheum Dis.* 2016. Vol. 75(10). P. 1838–1842. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207992.
278. Janko C., Munoz L., Chaurio R., Maueroeder C., Berens C., Lauber K., Hermann M. Navigation to the graveyard-induction of various pathways of necrosis and their classification by flow cytometry. *Methods Mol Biol.* 2013. Vol. 1004. P. 3–15. doi: 10.1007/978-1-62703-383-1_1.
279. Jarnicki A. G., Conroy H., Brereton C., Donnelly G., Toomey D., Walsh K., Sweeney Ch., Leavy O., Fletcher J., Lavelle Ed. C., Dunne P., Mills K. H. G. Attenuating Regulatory T Cell Induction by TLR Agonists through Inhibition of p38 MAPK Signaling in Dendritic Cells Enhances Their Efficacy as Vaccine Adjuvants and Cancer Immunotherapeutics. *J Immunol.* 2008. T. 180(6). C. 3797–806.
280. Jarukitsopa S., Hoganson D. D., Crowson C. S., Sokumbi O., Davis M. D., Michet C. J. Jr, Matteson E. L., Maradit Kremers H., Chowdhary V. R. Epidemiology of systemic lupus erythematosus and cutaneous lupus

- erythematosus in a predominantly white population in the United States. *Arthritis Care Res* (Hoboken). 2015. Vol. 67(6). P. 817–828. doi: 10.1002/acr.22502.
281. Jin J. M., Sun Y. C., Liu Y., Liu X. F., Liu G. J., Han J. Y., Zeng H. Hyper-IgE syndrome in adulthood: a case report and literature review. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2017. Vol. 40(1). P. 52–57. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.01.011.
 282. Jonsson R., Theander E., Sjostrom B., Brokstad K., Henriksson G. Autoantibodies present before symptom onset in primary Sjogren syndrome. *JAMA*. 2013. Vol. 310(17). P. 1854–1855. doi: 10.1001/jama.2013.278448.
 283. Kalampokis I., Yoshizaki A., Tedder T. F. IL-10-producing regulatory B cells (B10 cells) in autoimmune diseases. *Arthriyis Res Ther*. 2013. Vol. 15(1). S. 1. doi: 10.1186/ar3907.
 284. Kaminsky V., Kulachkovskyy O., Stoika R. A decisive role of mitochondria in defining rate and intensity of apoptosis induction by different alkaloids. *Toxicol Lett*. 2008. Vol. 177(3). P. 168–181. doi: 10.1016/j.toxlet.2008.01.009.
 285. Kang D., Skalsky R. L., Cullen B. R. EBV BART MicroRNAs Target Multiple Pro-apoptotic Cellular Genes to Promote Epithelial Cell Survival. *PloS Pathog*. 2015. Vol. 11(6). e1004979. doi: 10.1371/journal.ppat.1004979.
 286. Kao L., Weyand C. Vasculitis in Systemic Sclerosis. *Int J Rheumatol*. 2010. Vol. 2010. 385938. doi: 10.1155/2010/385938.
 287. Karazhas N. V., Malyshev N. A., Rybalkina T. N. Sovremennye aspekty herpesvirusnoi infektsii. Epidemiologiya, klinika, diagnostika, lechenie i profilaktika: metod. rekomendatsii = Modern aspects of herpesvirus infection. Epidemiology, clinic, diagnosis, treatment and prevention: method. recommendation. Moscow : Speckniga, 2012. 128 p.

288. Kasturi S., Sammaritano L. R. Corticosteroids in Lupus. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016. Vol. 42(1). P. 47–62. doi: 10.1016/j.rdc.2015.08.007.
289. Kawada J., Iwata N., Kitagawa Y., Kimura H., Ito Y. Prospective monitoring of Epstein-Barr virus and other herpesviruses in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and tocilizumab. *Mod Rheumatol.* 2012. Vol. 22(4). P. 565–570. doi: 10.1007/s10165-011-0552-2.
290. Kawasaki K., Akashi S., Shimazu R., Yoshida T., Miyake K., Nishijima M. Mouse Toll-like receptor 4/MD-2 complex mediates lipopolysaccharide-mimetic signal transduction by Taxol. *J Biol Chem.* 2000. Vol. 275(4). P. 2251–2254. doi: 10.1074/jbc.275.4.2251.
291. Kaymaz Y., Oduor C. I., Yu H., Otieno J. A., Ong'echa J. M., Moormann A. M., Bailey J. A. Comprehensive Transcriptome and Mutational Profiling of Endemic Burkitt Lymphoma Reveals EBV Type-Specific Differences. *Mol Cancer Res.* 2017. Vol. 15(5). P. 563–576. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-16-0305.
292. Kennedy P. G., Rovnak J., Badani H., Cohrs R. J. A comparison of herpes simplex virus type 1 and varicella-zoster virus latency and reactivation. *J Gen Virol.* 2015. Vol. 96(Pt 7). P. 1581–1602. doi: 10.1099/vir.0.000128.
293. Khaled H., Abu-Taleb F., Haggag R. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphomas: A minireview. *J Adv Res.* 2017. Vol. 8(2). P. 131–137. doi: 10.1016/j.jare.2016.11.005.
294. Khourieh J., Rao G., Habib T., Avery D. T., Lefèvre-Utile A., Chandesris M. O., Belkadi A., Chrabieh M., Alwaseem H., Grandin V., Sarrot-Reynauld F., Sénéchal A., Lortholary O., Kong X. F., Boisson-Dupuis S., Picard C., Puel A., Béziat V., Zhang Q., Abel L., Molina H., Marr N., Tangye S. G., Casanova J. L., Boisson B. A deep intronic splice mutation of STAT3 underlies hyper IgE syndrome by negative dominance.

- Proc Natl Acad Sci USA*. 2019. Vol. 116(33). P. 16463–16472. doi: 10.1073/pnas.1901409116.
295. Kiechl S., Lorenz E., Reindl M., Wiedermann C. J., Oberhollenzer F., Bonora E., Willeit J., Schwartz D. A. Toll-like receptor 4 polymorphism and atherogenesis. *N Eng J Med*. 2002. Vol. 347(3). P. 185–192. doi: 10.1056/nejmoa012673.
 296. Kim H.-B., Kim K.-W., Kim B.-M., Cho M.-L., Lee S.-H. The effect of vascular endothelial growth factor on osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis. *PloS One*. Vol. 10(4). e0124909. doi: 10.1371/journal.pone.0124909.
 297. Kitani A., Xu L. Regulatory T cells and the induction of IL-17. *Mucosal Immunol*. 2008. Vol. 1(Suppl. 1). S43–46. doi: 10.1038/mi.2008.51.
 298. Koike T. Antiphospholipid syndrome: 30 years and our contribution. *Int J Rheum Dis*. 2015. Vol. 18(2). P. 233–241. doi: 10.1111/1756-185X.12438.
 299. Kolopp-Sarda M.-N., Miossec P. Cryoglobulins: An update on detection, mechanisms and clinical contribution. *Autoimmun Rev*. 2018. Vol. 17(5). P. 457–464. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.035.
 300. Kono H., Rock K. L. How dying cells alert the immune system to danger. *Nat Rev Immunol*. 2008. Vol. 8(4). P. 279–289. doi: 10.1038/nri2215.
 301. Korpan N. N., Goltsev A. N., Dronov O. I., Bondarovych M. O. Cryoimmunology: Opportunities and challenges in biomedical science and practice. *Cryobiology*. 2021. Vol. 100. P. 1–11. doi: 10.1016/j.cryobiol.2021.02.005.
 302. Krieg A. M. Antiinfective applications of toll-like receptor 9 agonists. *Proc Am Thorac Soc*. 2007. Vol. 4(3). P. 289–294. doi: 10.1513/pats.200701-021AW.

303. Kutteh W. H., Hinote C. D. Antiphospholipid antibody syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014. Vol. 41(1). P. 113–132. doi: 10.1016/j.ogc.2013.10.004.
304. Lacerte P., Brunet A., Egarnes B., Duchêne B., Brown J. P., Gosselin J. Overexpression of TLR2 and TLR9 on monocyte subsets of active rheumatoid arthritis patients contributes to enhance responsiveness to TLR agonists. *Arthritis Res Ther.* 2016. Vol. 18. 10. doi: 10.1186/s13075-015-0901-1.
305. Lackner K. J., Müller-Calleja N. Pathogenesis of the antiphospholipid syndrome revisited: time to challenge the dogma. *J Thromb Haemost.* 2016. Vol. 14(12). P. 1117–1120. doi: 10.1111/jth.13320.
306. Lauber K., Blumenthal S. G., Waibel M., Wesselborg S. Clearance of apoptotic cells: getting rid of the corpses. *Mol Cell.* 2004. Vol. 14(3). P. 277–287. doi: 10.1016/s1097-2765(04)00237-0.
307. Lee J., Breton T. Y., Oliveira Y. J., Zhou A., Aljouli S., Pube S., Cameron R. P., Sekaly M. C., Nussenzweig M. C., Liu K. Restricted dendritic cell and monocyte progenitors in human cord blood and bone marrow. *J Exp Med.* 2015. Vol. 212. P. 385–399. doi: 10.1084/jem.20141442.
308. Lemke G., Rothlin C. V. Immunobiology of the TAM receptors. *Nat Rev Immunol.* 2008. Vol. 8(5). P. 327–336. doi: 10.1038/nri2303.
309. Li K., Tie H., Hu N., Chen H., Yin X., Peng C., Wan J., Huang W. Association of two polymorphisms rs2910164 in miRNA-146a and rs3746444 in miRNA-499 with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Hum Immunol.* 2014. Vol. 75(7). P. 602–608. doi: 10.1016/j.humimm.2014.05.002.
310. Li Y., Yao J., Han C., Yang J., Chaudhry M. T., Wang S., Liu H., Yin Y. Quercetin, inflammation and immunity. *Nutrients.* 2016. Vol. 8(3). P. 167. doi: 10.3390/nu8030167.

311. Liotta F., Angeli R., Cosmi L., Filì L., Manuelli C., Frosali F., Mazzinghi B., Maggi L., Pasini A., Lisi V., Santarlasci V., Consoloni L., Angelotti M.L., Romagnani P., Parronchi P., Krampera M., Maggi E., Romagnani S., Annunziato F. Toll-like receptors 3 and 4 are expressed by human bone marrow-derived mesenchymal stem cells and can inhibit their T-cell modulatory activity by impairing Notch signaling. *Stem Cells*. 2008. Vol. 26(1). P. 279–289. doi: 10.1634/stemcells.2007-0454.
312. Lishchuk-Yakymovych K., Hayduchok I., Ishcheikin K., Chopyak V. Immune-related mechanisms, molecular and genetic characteristics of patients with the systemic connective tissue diseases with cryoglobulinemic syndrome. *Medical sciences*. 2021. № 1. P. 115-122.
313. Liu L.-H., Chen B., Sun Z., Ye L.-P., Shi B., Jin J.-G., Zhao Ch.-H. Immuno-suppressive effects on T cells mediated by mesenchymal stem cells from patients with myelodysplastic syndrome. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2008. Vol. 16(2). P. 299–304. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18426653/> (date of the view: 19.11.2020).
314. Lleo A., Selmi C., Invernizzi P., Podda M., Gershwin M. E. The consequences of apoptosis in autoimmunity. *J Autoimmun*. 2008. Vol. 31(3). P. 257–262. doi: 10.1016/j.jaut.2008.04.009.
315. Lu L.-F., Gasteiger G., Yu I.-S., Chaudry A., Hsin J.-P., Lu Y., Bos P. D., Lin L.-L., Zawislak C. I., Cho S., Sun J. C., Leslie C. S., Lin S.-W., Rudensky A. Y. A single miRNA-mRNA interaction affects the immune response in a context- and cell-type-specific manner. *Immunity*. 2015. Vol. 43(1). P. 52–64. doi: 10.1016/j.immuni.2015.04.022.
316. Lu L.-F., Thai T.-H., Calado D. P., Chaudry A., Kubo M., Tanaka K., Loeb G. B., Lee H., Yoshimura A., Rajewsky K., Rudensky A. Y. Foxp3-dependent microRNA-155 confers competitive fitness to regulatory T cells by targeting SOCS1 protein. *Immunity*. 2009. Vol. 30(1). P. 80–91. doi: 10.1016/j.immuni.2008.11.010.

317. Lu Y., Hippen K. L., Lemire A. L., Cu J., Wang W., Ni X., Ranganathan P., Levine B. L., Riley J. L., June C. H., Turka L. A., Munn D. H., Garzon R., Lu L., Blazar B. R. miR-146b antagomir-treated human Tregs acquire increased GVHD inhibitory potency. *Blood*. 2016. Vol. 128(10). P. 1424–1435. doi: 10.1182/blood-2016-05-714535.
318. Lubbers R., Essen M. F. van, Kooten C. van, Trouw L. A. Production of complement components by cells of the immune system. *Clin Exp Immunol*. 2017. Vol. 188(2). P. 183–194. doi: 10.1111/cei.12952.
319. Lund J. M., Linehan M. M., Iijima N., Iwasaki A. Cutting edge: Plasmacytoid dendritic cells provide innate immune protection against mucosal viral infection in situ. *J Immunol*. 2006. Vol. 177(11). P. 7510–7514. doi: 10.4049/jimmunol.177.11.7510.
320. Luo X., Yang W., Ye D.-Q., Cui H., Zhang Y., Hirankarn N., Qian X., Tang Y., Lau Y. L., Vries N. de, Tak P. P., Tsao B. P., Shen N. A functional variant in MicroRNA-146a promoter modulates its expression and confers disease risk for systemic lupus erythematosus. *PLoS Genet*. 2011. Vol. 7(6). e1002128. doi: 10.1371/journal.pgen.1002128.
321. Maggi L., Cimaz R., Capone M., Santarlaschi V., Querci V., Simonini G., Nencini F., Liotta F., Romagnani S., Maggi E., Annunziato F., Cosmi L. Brief report: etanercept inhibits the tumor necrosis factor α -driven shift of Th17 lymphocytes toward a nonclassic Th1 phenotype in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014. Vol. 66(5). P. 1372–1377. doi: 10.1002/art.38355.
322. Malachowa N., Kobayashi S. D., Quinn M. T., DeLeo F. R. NET Confusion. *Front Immunol*. 2016. Vol. 7. 259. doi: 10.3389/fimmu.2016.00259.
323. Malhotra M., Sood S., Mukherjee A., Muralidhar S., Bala M. Генитальный хламидиоз у мужчин: современное состояние проблемы. *Медичні аспекти здоров'я чоловіка*. 2015. № 3(18). С. 46–51. URL: <https://mazm.com.ua/ua/archive/2015/3%2818%29/pages-46->

- 51/genitalnyy-hlamidioz-u-muzhchin-sovremennoe-sostoyanie-problemy-
#Genitalnyy_hlamidioz_u_muzhchin%3A_sovremennoe_sostoyanie_probl
emy_ (дата просмотра: 05.10.2020).
324. Marshak-Rothstein A. Toll-like receptors in systemic autoimmune disease. *Nat Rev Immunol.* 2006. Vol. 6(11). P. 823–835. doi: 10.1038/nri1957.
 325. Martirosyan A., Aminov R., Manukyan G. Environmental Triggers of Autoreactive Responses: Induction of Antiphospholipid Antibody Formation. *Front Immunol.* 2019. Vol. 10. 1609. doi: 10.3389/fimmu.2019.01609.
 326. McClain M. T., Arbuckle M. R., Heinlen L. D., Dennis G. J., Roebuck J., Rubertone M. V., Harley J. B., James J. A. The prevalence, onset, and clinical significance of antiphospholipid antibodies prior to diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2004. Vol. 50(4). P. 1226–1232. doi: 10.1002/art.20120.
 327. McInnes I. B., Buckley C. D., Isaacs J. D. Cytokines in rheumatoid arthritis – shaping the immunological landscape. *Nat Rev Rheumatol.* 2016. Vol. 12(1). P. 63–68. doi: 10.1038/nrrheum.2015.171.
 328. McInnes I. B., Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011. Vol. 365(23). P. 2205–2219. doi: 10.1056/NEJMra1004965.
 329. Medsger T.A. Classification, prognosis. *Systemic sclerosis*. 2nd ed. New York : Lippincott Williams & Wilkins, 2004. P. 129–150.
 330. Medvedev A. E., Sabroe I, Hasday JD, Vogel SN. Tolerance to microbial TLR ligands: molecular mechanisms and relevance to disease. *J Endotoxin Res.* 2006. Vol. 12(3). P. 133–150. doi: 10.1179/096805106X102255.
 331. Medzhitov R., Janeway C. Innate immunity. *N Engl J Med.* 2000. Vol. 343(5). P. 338–344. doi: 10.1056/NEJM200008033430506.

332. Mehrdad R., Pouryaghoub G., Moradi M. Association between Metabolic Syndrome and Job Rank. *Int J Occup Environ Med.* 2018. Vol. 9(1). P. 45–51. doi: 10.15171/ijoem.2018.1197.
333. Meloni F., Solari N., Cavagna L., Morosini M., Montecucco C. M, Fietta A. M. Frequency of Th1, Th2 and Th17 producing T lymphocytes in bronchoalveolar lavage of patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2009. Vol. 27(5). P. 765–772.
334. Menendez C. M., Carr D. J. J. Defining nervous system susceptibility during acute and latent herpes simplexvirus-1 infection. *J Neuroimmunol.* 2017. Vol. 308. P. 43–49. doi: 10.1016/j.jneuroim.2017.02.020.
335. Meroni P. L., Argolini L. M., Pontikaki I. What is known about pediatric antiphospholipid syndrome? *Expert Rev Hematol.* 2016. Vol. 9(10). P. 977–985. doi: 10.1080/17474086.2016.1235969.
336. Miceli-Richard C., Gestermann N., Armiel C., Sellam J., Ittah M., Pavy S., Urrutia A., Girauld I., Carcelain G., Venet A., Mariette X. Effect of methotrexate and anti TNF on Epstein-Barr virus T-cell response and viral load in patients with rheumatoid arthritis or spondiloarthropaties. *Arthritis Res Ther.* 2009. Vol. 11(3). R77. doi: 10.1186/ar2708.
337. Minaya M. A., Jensen T. L., Goll J. B., Korom M., Datla S. H., Belshe R. B., Morrison L. A. Molecular Evolution of Herpes Simplex Virus 2 Complete Genomes: Comparison between Primary and Recurrent Infections. *J Virol.* 2017. Vol. 91(23). E00942-17. doi: 10.1128/JVI.00942-17.
338. Miranda-Saksena M., Denes C. E., Diefenbach R. J., Cunningham A. L. Infection and Transport of Herpes Simplex Virus Type 1 in Neurons: Role of the Cytoskeleton. *Viruses.* 2018. Vol. 10(2). 92. doi: 10.3390/v10020092.
339. Moghimi B., Gharibi S., Yazd E. F., Tahoori M. D., Kalantar S. M. Role of miR-146a in Immune System and Autoimmunity. *Int J Med Lab.* 2016.

- Vol. 3(3). P. 150–158. URL: <http://ijml.ssu.ac.ir/article-1-125-en.pdf> (date of the view: 09.08.2020).
340. Mohnle P., Schutze S., Heide V. van der, Hubner M., Luchting B., Sedlbauer J., Limbeck E., Hinske L., Briegel J., Kreth S. Micro-RNA-146a controls Th1 cell differentiation of human CD4⁺ T lymphocytes by targeting PRKC ϵ . *Eur J Immunol.* 2015. Vol. 45. P. 260–272. doi: 10.1002/eji.201444667.
 341. Moretti E., Mazzi L., Bonechi C., Salvatici M. C., Iaconi F., Rossi C., Collodel G. Effect of quercetin-loaded liposomes on induced oxidative stress in human spermatozoa. *Reprod Toxicol.* 2016. Vol. 60. P. 140–147. doi: 10.1016/j.reprotox.2016.02.012.
 342. Mosanya C. H., Isaacs J. D. Tolerising cellular therapies: what is their promise for autoimmune disease? *Ann Rheum Dis.* 2019. Vol. 78(3). P. 297–310. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214024.
 343. Mulligan-Kehoe M. J., Simons M. Vascular disease inscleroderma: angiogenesis and vascular repair. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008. Vol. 34(1). P. 73–79. doi: 10.1016/j.rdc.2007.12.006.
 344. Munoz L. E., Maueroeder C., Chaurio R., Berens Ch., Herrmann M., Janko C. Colourful death: Six-parameter classification of cell death by flow cytometry--Dead cells tell tales. *Autoimmunity.* 2013. Vol. 46(5). P. 336–341. doi: 10.3109/08916934.2012.755960.
 345. Munoz L. E., Gaip U. S., Franz S., Sheriff A., Voll R. E., Kalden J. R., Herrmann M. SLE – a disease of clearance deficiency? *Rheumatology (Oxford).* 2005. Vol. 44(9). P. 1101–1107. doi: 10.1093/rheumatology/keh693.
 346. Munoz L. E., Janko C., Grossmayer G. E., Frey B., Voll R. E., Kern P., Kalden J. R., Schett G., Fietkau R., Herrmann M., Gaip U. S. Remnants of secondarily necrotic cells fuel inflammation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009. Vol. 60(6). P. 1733–1742. doi: 10.1002/art.24535.

347. Muñoz L. E., Lauber K., Schiller M., Manfredi A. A., Herrmann M. The role of defective clearance of apoptotic cells in systemic autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol.* 2010. Vol. 6(5). P. 280–289. doi: 10.1038/nrrheum.2010.46.
348. Muñoz L. E., Lauber K., Schiller M., Manfredi A. A., Schett G., Voll R. E., Herrmann M. The role of incomplete clearance of apoptotic cells in the etiology and pathogenesis of SLE. *Z Rheumatol.* 2010. Vol. 69(2). P. 154–156. doi: 10.1007/s00393-009-0603-7.
349. Murtaza M., Elahee M. I. E., Muniandy R., Sharifah A. M., Mya N., Ramesh B. Herpes simplex virus infections, Pathophysiology and Management. *J Dent Med Scie.* 2016. Vol. 15(07). P. 85–91. doi: 10.9790/0853-150738591.
350. Nasiri S., Karimifar M., Bonakdar Z. S., Salesi M. Correlation of ESR, C3, C4, anti-DNA and lupus activity based on British isles lupus assessment group index in patients of rheumatology clinic. *Rheumatol Int.* 2010. Vol. 30(12). P. 1605–1609. doi: 10.1007/s00296-009-1201-3.
351. Navari M., Etebari M., Ibrahimi M., Leoncini L., Piccaluga P. P. Pathobiologic Roles of Epstein–Barr Virus-Encoded MicroRNAs in Human Lymphomas. *Int J Mol Sci.* 2018. Vol. 19(4). 1168. doi: 10.3390/ijms19041168.
352. Néel A., Perrin F., Decaux O., Dejoie T., Tessoulin B., Halliez M., Mahé B., Lamy T., Fakhouri F., Jegou P., Agard C., Vigneau C., Guenet L., Grosbois B., Moreau P., Hamidou M. Long-term outcome of monoclonal (type 1) cryoglobulinemia. *Am J Hematol.* 2014. Vol. 89(2). P. 156–161. doi: 10.1002/ajh.23608.
353. Nicolai R., Cortis E., Ravà L., Bracaglia C., Pardeo M., Insalaco A., Buonomo P. S., Tozzi A. E., Benedetti F. de. Herpes Virus Infections During Treatment With Etanercept in Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2016. Vol. 5(1). P. 76–79. doi: 10.1093/jpids/piu078.

354. Ning S. Innate immune modulation in EBV infection. *Herpesviridae*. 2011. Vol. 2(1). 1. doi: 10.1186/2042-4280-2-1.
355. Nistala K., Adams S., Cambrook H., Ursu S., Olivito B., Jager W. de, Evans J. G., Cimaz R., Bajaj-Elliott M., Wedderburn L. R. Th17 plasticity in human autoimmune arthritis is driven by the inflammatory environment. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010. Vol. 107(33). P. 14751–14756. doi: 10.1073/pnas.1003852107.
356. Noack M., Miossec P. Selected cytokine pathways in rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol*. 2017. Vol. 39(4). P. 365–383. doi: 10.1007/s00281-017-0619-z.
357. Noël D., Djouad F., Bouffi C., Mrugala D., Jorgensen C. Multipotent mesenchymal stromal cells and immune tolerance. *Leuk Lymphoma*. 2007. Vol. 48(7). P. 1283–1289. doi: 10.1080/10428190701361869.
358. O'Shea J. J., Paul W. E. Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4⁺ T-cells. *Science*. 2010. Vol. 327(5969). P. 1098–1102. doi: 10.1126/science.1178334.
359. Okada H., Kohanbash G., Lotze M. T. MicroRNAs in immune regulation-opportunities for cancer immunotherapy. *Int J Biochem Cell Biol*. 2010. Vol. 42(8). P. 1256–1261. doi: 10.1016/j.biocel.2010.02.002.
360. Okano M., Gross T. G. Advanced therapeutic and prophylactic strategies for Epstein-Barr virus infection in immunocompromised patients. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2007. Vol. 5(3). P. 403–413. doi: 10.1586/14787210.5.3.403.
361. Oku K., Nakamura H., Kono M., Ohmura K., Kato M., Bohgaki T., Horita T., Yasuda S., Amengual O., Atsumi T. Complement and thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2016. Vol. 15(10). P. 1001–1004. doi: 10.1016/j.autrev.2016.07.020.
362. Ortiz-Prieto A., Cabrera-Fuentes R., Dorado T. Z., Conejo-Mir J. Type I cryoglobulinemia. *Med Clin (Barc)*. 2017. Vol. 148(6). 290. doi: 10.1016/j.medcli.2016.05.030.

363. Paladini L., Fabbris L., Bottai G., Raschioni C., Calin G. A., Santarpia L. Targeting microRNAs as key modulators of tumor immune response. *J Exp Clin Cancer Res.* 2016. Vol. 35. 103. doi: 10.1186/s13046-016-0375-2.
364. Pasare C., Medzhitov R. Зависимая от толл-пути блокада опосредованного CD4 + CD25 + Т-клетками подавления дендритными клетками. *Наука.* 2003. № 299(5609). С. 1033–1036.
365. Passam F. H., Giannakopoulos B., Mirarabshahi P., Krilis S. A. Molecular pathophysiology of the antiphospholipid syndrome: the role of oxidative post-translational modification of beta 2 glycoprotein I. *J Thromb Haemost.* 2011. Vol. 9(Suppl 1). P. 275–282. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04301.x.
366. Perez-Simon J. A., Tabera S., Sarasquete M. E., Diez-Campelo M., Canchado J., Sánchez-Abarca L. I., Blanco B., Alberca I., Herrero-Sánchez C., Cañizo C., San Miguel J. F. Mesenchymal stem cells are functionally abnormal in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Cytotherapy.* 2009. Vol. 11(6). P. 698–705. doi: 10.3109/14653240903051558.
367. Petersen M. P., Möller S., Bygum A., Voss A., Bliddal M. Epidemiology of cutaneous lupus erythematosus and the associated risk of systemic lupus erythematosus: a nationwide cohort study in Denmark. *Lupus.* 2018. Vol. 27(9). P. 1424–1430. doi: 10.1177/0961203318777103.
368. Piccinini A. M., Midwood K. S. DAMPening Inflammation by Modulating TLR Signalling. *Mediators Inflamm.* 2010. Vol. 2010. 672395. doi: 10.1155/2010/672395.
369. Popov M., Kolotova T., Davudeenko M. Endogenous retroviruses as genetic modules that shape the genome regulatory networks during evolution. *Вісн. Харків. нац. ун-ту імені В. Н. Каразіна.* 2018. № 36. С. 80–95.
370. Puterman C., Deocharan B., Diamond B. Molecular analysis of the autoantibody response in peptide-induced autoimmunity. *J Immunol.* 2000. Vol. 164. P. 2542–2549. doi: 10.4049/jimmunol.164.5.2542.

371. Pelsson-McDermott E. M., O'Neill L. A. J. Building an immune system from nine domains. *Biochem Soc Trans.* 2007. Vol. 35(6). P. 1437–1444. doi: 10.1042/BST0351437.
372. Quartier P., Potter P. K., Ehrenstein M. R., Walport M. J., Botto M. Predominant role of IgM-dependent activation of the classical pathway in the clearance of dying cells by murine bone marrow-derived macrophages in vitro. *Eur J Immunol.* 2004. Vol. 35(1). P. 252–260. doi: 10.1002/eji.200425497.
373. QuickStats: Age-Adjusted Trends in the Prevalence of Herpes Simplex Virus Type 1 (HSV-1) and Herpes Simplex Virus Type 2 (HSV-2) Among Adolescents and Adults Aged 14-49 Years – United States, 1999-2000 Through 2015-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018. Vol. 67(6). 203. doi: 10.15585/mmwr.mm6706a7.
374. Radic M. Clearance of Apoptotic Bodies, NETs, and Biofilm DNA: Implications for Autoimmunity. *Front Immunol.* 2014. Vol. 5. 365. doi: 10.3389/fimmu.2014.00365.
375. Radic M. Z., Cocca B. A., Seal S. N. Initiation of systemic autoimmunity and sequence specific anti-DNA antibodies. *Crit Rev Immunol.* 1999. Vol. 19(2). P. 117–126.
376. Radic M., Pattanaik D. Cellular and Molecular Mechanisms of Anti-Phospholipid Syndrome. *Front Immunol.* 2018. Vol. 9. 969. doi: 10.3389/fimmu.2018.00969.
377. Rahman A., Isenberg D. A. Systemic lupus erythematosus. *N Eng J Med.* 2008. Vol. 358(9). P. 929–939. doi: 10.1056/NEJMra071297.
378. Ramesh S. V., Yogindran S., Gnanasekaran P., Chakraborty S., Winter S., Pappu H. R. Virus and Viroid-Derived Small RNAs as Modulators of Host Gene Expression: Molecular Insights Into Pathogenesis. *Front Microbiol.* 2021. Vol. 11. 614231. doi: 10.3389/fmicb.2020.614231.
379. Raymond C. R., Wilkie B. N. Toll-like receptor, MHC II, B7 and cytokine expression by porcine monocytes and monocyte-derived dendritic

- cells in response to microbial pathogen-associated molecular patterns. *Vet Immunol Immunopathol.* 2005. Vol. 107(3). P. 235–247. doi: 10.1016/j.vetimm.2005.05.008.
380. Renn C. N., Sanchez D. J., Ochoa M. T., Legaspi A. J., Oh C. K., Liu P. T., Krutzik S. R., Sieling P. A., Cheng G., Modlin R. L. TLR activation of Langerhans cell-like dendritic cells triggers an antiviral immune response. *J Immunol.* 2006. Vol. 177(1). P. 298–305. doi: 10.4049/jimmunol.168.9.4701.
381. Richard-Eaglin A., Smallheer B. A. Immunosuppressive/Autoimmune Disorders. *Nurs Clin North Am.* 2018. Vol. 53(3). P. 319–334. doi: 10.1016/j.cnur.2018.04.002.
382. Rifkin I. R., Leadbetter E. A., Busconi L., Viglianti G., Marshak-Rothstein A. Toll-like receptors, endogenous ligands, and systemic autoimmune disease. *Immunol Rev.* 2005. Vol. 204. P. 27–42. doi: 10.1111/j.0105-2896.2005.00239.x.
383. Roccatello D., Saadoun D., Ramos-Casals M., Tzioufas A. G., Fervenza F. C., Cacoub P., Zignego A. L., Ferri C. Cryoglobulinaemia. *Nat Rev Dis Primers.* 2018. Vol. 4(1). 11. doi:10.1038/s41572-018-0009-4.
384. Rojek Ł., Smoczyński M., Stojek M., Śledziński T., Smoleński R. T., Adrych K. Increased protein degradation as well as lactate and malate dehydrogenase activity in sterile and infected walled-off pancreatic necrosis. *Pol Arch Med Wewn.* 2016. Vol. 126(1–2). P. 102–105.
385. Romano M., Fanelli G., Albany C. J., Giganti G., Lombardi G. Past, Present, and Future of Regulatory T Cell Therapy in Transplantation and Autoimmunity. *Front Immunol.* 2019. Vol. 10. 43. doi: 10.3389/fimmu.2019.00043.
386. Sakaguchi S., Miyara M., Costantino C. M., Hafler D. A. FOXP3+ regulatory T cells in the human immune system. *Nat Rev Immunol.* 2010. Vol. 10(7). P. 490–500. doi: 10.1038/nri2785.

387. Sato A., Linehan M. M., Iwasaki A. Dual recognition of herpes simplex viruses by TLR2 and TLR9 in dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006. Vol. 103(46). P. 17343–17348 doi: 10.1073/pnas.0605102103.
388. Savill J., Dransfield I., Gregory C., Haslett C. A blast from the past: clearance of apoptotic cells regulates immune responses. *Nature Rev Immunol*. 2002. Vol. 2(12). P. 965–975. doi: 10.1038/nri957.
389. Scarpato S., Atzeni F., Sarzi-Puttini P., Brucato A., Quartuccio L., Pietrogrande M., Monti G., Galli M., Italian Group for Study of Cryoglobulinaemia (GISC). Pain management in cryoglobulinaemic syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015. Vol. 29(1). P. 77–89. doi: 10.1016/j.berh.2015.04.033.
390. Schauer C., Janko C., Munoz L. E., Zhao Y., Kienhöfer D., Frey B., Lell M., Manger B., Rech J., Naschberger E., Holmdahl R., Krenn V., Harrer T., Jeremic I., Bilyy R., Schett G., Hoffmann M., Herrmann M. Aggregated neutrophil extracellular traps limit inflammation by degrading cytokines and chemokines. *Nat Med*. 2014. Vol. 20(5). P. 511–517. doi: 10.1038/nm.3547.
391. Selitsky S. R., Marron D., Mose L. E., Parker J. S., Dittmer D. P. Epstein-Barr Virus-Positive Cancers Show Altered B-Cell Clonality. *mSystems*. 2018. Vol. 25(3). E00081–18. doi: 10.1128/mSystems.00081-18.
392. Sestak A. L., Nath S. K., Sawalha A. H., Harley J. B. Current status of lupus genetics. *Arthritis Res Ther*. 2008. Vol. 9(3). 210. doi: 10.1186/ar2176.
393. Sfriso P., Ghirardello A., Botsios C., Tonon M., Zen M., Bassi N., Bassetto F., Doria A. Infections and autoimmunity: the multifaceted relationship. *J Leukoc Biol*. 2010. Vol. 87(3). P. 385–395. doi: 10.1189/jlb.0709517.
394. Shapovalova V. O., Zbrozhek S. I., Shapovalov (Jr.) V. V., Shapovalov V. V. Forensic pharmacy: some risk factors in the formation of addictive

- health disorders. *Acta Scientific Pharmaceutical Science*. 2021. Vol. 4(1). P. 7–12. doi: 10.3180/ASPS.2020.05.0651.
395. Sharma A., Dhooria A., Aggarwal A., Rathi M., Chandran V. Connective tissue disorder-associated vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2016. Vol. 18(6). 31. doi: 10.1007/s11926-016-0584-x.
 396. Shen N., Liang D., Tang Y., Vries N. de, Tak P. P. MicroRNAs – novel regulators of systemic lupus erythematosus pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012. Vol. 8(12). P. 701–709. doi: 10.1038/nrrheum.2012.142.
 397. Sherer Y., Gorstein A., Fritzler M. J., Shoenfeld Y. Autoantibody explosion in systemic lupus erythematosus: more than 100 different antibodies found in SLE patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2004. Vol. 34(2). P. 501–537. doi: 10.1016/j.semarthrit.2004.07.002.
 398. Shi G., Vistica B. P., Nugent L. F., Tan C., Wawrousek E. F., Klinman D. M., Gery I. Differential involvement of Th1 and Th17 in pathogenic autoimmune processes triggered by different TLR ligands. *J Immunol*. 2013. Vol. 191(1). P. 415–423. doi: 10.4049/jimmunol.1201732.
 399. Sidana S., Rajkumar S. V., Dispenzieri A., Lacy M. Q., Gertz M. A., Buadi F. K., Hayman S. R., Dingli D., Kapoor P., Gonsalves W. I., Go R. S., Hwa Y. L., Leung N., Fonder A. L., Hobbs M. A., Zeldenrust S. R., Russell S. J., Lust J. A., Kyle R. A., Kumar Sh. K. Clinical presentation and monoclonal cryoglobulinemia. *Am J Hematol*. 2017. Vol. 92(7). P. 668–673. doi: 10.1002/ajh.24745.
 400. Sjöwall C., Zapf J., Löhneysen S. von, Magorivska I., Biermann M., Janko C., Winkler S., Bilyy R., Schett G., Herrmann M., Muñoz L. E. Altered glycosylation of complexed native IgG molecules is associated with disease activity of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015. Vol. 24(6). P. 569–581. doi: 10.1177/0961203314558861.
 401. Skalsky R. L. Analysis of Viral and Cellular MicroRNAs in EBV-Infected Cells. *Methods Mol Biol*. 2017. Vol. 1532. P. 133–146. doi: 10.1007/978-1-4939-6655-4_9.

402. Smallwood M. J., Nissim A., Knight A. R., Whiteman M., Haigh R., Winyard P. G. Oxidative stress in autoimmune rheumatic diseases. *Free Radic Biol Med.* 2018. Vol. 125. P. 3–14. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.086.
403. Smitten A. L., Choi H. K., Hochberg M. C., Suissa S., Simon T. A., Testa M. A., Chan K. A. The risk of Herpes Zoster in patients with rheumatoid arthritis in the United States and the United Kingdom. *Arthritis Rheum.* 2007. Vol. 57(8). P. 1431–1438. doi: 10.1002/art.23112.
404. Specker C. Antiphospholipid syndrome. *Z Rheumatol.* 2015. Vol. 74(3). P. 570–578. doi: 10.1007/s00393-016-0153-8.
405. Suszek D., Majdan M. Cryoglobulins and cryoglobulinemic vasculitis. *Wiad Lek.* 2018. Vol. 71(1 pt 1). P. 59–63.
406. Takeda K., Akira S. Toll-receptors in innate immunity. *Int Immunol.* 2005. Vol. 17(1). P. 1–14. doi: 10.1093/intimm/dxh186.
407. Takeuchi O., Akira S. Pattern Recognition Receptors and Inflammation. *Cell.* 2010. Vol. 140(6). P. 805–820. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.022.
408. Tang Y., Luo X., Cui H., Ni X., Yuan M., Guo Y., Huang X., Zhou H., Vries N. de, Tak P. P., Chen S., Shen N. MicroRNA-146a contributes to abnormal activation of the type I interferon pathway in human lupus by targeting the key signaling proteins. *Arthritis Rheum.* 2009. Vol. 60(4). P. 1065–1075. doi: 10.1002/art.24436.
409. Terhorst D., Kalali B. N., Ollert M., Ring J., Mempel M. The role of toll-like receptors in host defenses and their relevance to dermatologic diseases *Am J Clin Dermatol.* 2010. Vol. 11(1). P. 1–10. doi: 10.2165/11311110-000000000-00000.
410. Thaysen-Andersen M., Venkatakrisnan V., Loke I., Laurini C., Diestel S., Parker B. L., Packer N. H. Human Neutrophils Secrete Bioactive Paucimannosidic Proteins from Azurophilic Granules into Pathogen-Infected Sputum. *J Biol Chem.* 2015. Vol. 290(14). P. 8789–8802. doi: 10.1074/jbc.M114.631622.

411. The autoimmune diseases. 6th ed. NewYork : Academic Press, 2019. 1532 p.
412. Tognarelli I. E., Palomino F. T., Corrales N., Bueno M. S., Kalergis M. A., González¹ A. P. Herpes Simplex Virus Evasion of Early Host Antiviral Responses. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019. Vol. 9. 127. doi: 10.3389/fcimb.2019.00127.
413. Trouw L. A., Daha M. R. Role of complement in innate immunity and host defense. *Immunol Lett.* 2011. Vol. 138(1). P. 35–37. doi: 10.1016/j.imlet.2011.02.014.
414. Vignesh P., Rawat A., Sharma M., Singh S. Complement in autoimmune diseases. *Clin Chim Acta.* 2017. Vol. 465. P. 123–130. doi: 10.1016/j.cca.2016.12.017.
415. Viorritto I. C., Nikolov N. P., Siegel R. M. Autoimmunity versus tolerance: can dying cells tip the balance? *Clin Immunol.* 2007. Vol. 122(2). P. 125–134. doi: 10.1016/j.clim.2006.07.012.
416. Wang J. P., Bowen G. N., Zhou S., Cerny A., Zacharia A., Knipe D. M., Finberg R. W., Kurt-Jones E. A. Role of specific innate immune responses in herpes simplex virus infection of the central nervous system. *J Virol.* 2012. Vol. 86(4). P. 2273–2281. doi: 10.1128/JVI.06010-11.
417. Wang L., Ning S. H. Viral and Cellular MicroRNAs in Regulation of EBV Latency and Oncogenesis. *Herpesviridae.* 2017. Avid Sciences. P. 2–41. URL: <https://dc.etsu.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=7794&context=etsu-works> (date of the view: 08.12.2019).
418. Wang M., Yu F., Wu W., Wang Y., Ding H., Qian L. Epstein-Barr virus-encoded microRNAs as regulators in host immune responses. *Int J Biol Sci.* 2018. Vol. 14(5). P. 565–576. doi: 10.7150/ijbs.24562.
419. Wang S., Zhang X., Ju Y., Zhao B., Yan X., Hu J., Shi L., Yang L., Ma Z., Chen L., Liu Y., Duan Z., Chen X., Meng S. MicroRNA-146a feedback suppresses T cell immune function by targeting Stat1 in patients with

- chronic hepatitis B. *J Immunol.* 2013. Vol. 191. P. 293–301. doi: 10.4049/jimmunol.1202100.
420. Wang Y., Guo Z., Shu Y., Zhou H., Wang H., Zhang W. BART miRNAs: an unimaginable force in the development of nasopharyngeal carcinoma. *Eur J Cancer Prev.* 2017. Vol. 26(2). P. 144–150. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000221.
421. Whitley R. J. Herpes Simplex Virus Infections of the Central Nervous System. *Continuum* (Minneapolis Minn). 2015. Vol. 21(6 Neuroinfectious Disease). P. 1704–1713. doi: 10.1212/CON.0000000000000243.
422. Willis R., Lakos G., Harris E. N. Standardization of antiphospholipid antibody testing--historical perspectives and ongoing initiatives. *Semin Thromb Hemost.* 2014. Vol. 40(2). P. 172–177. doi: 10.1055/s-0033-1364207.
423. Wolk K., Mallbris L., Larsson P., Rosenblad A., Vingard E., Stahle M. Excessive body weight and smoking associates with a high risk of onset of plaque psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2009. Vol. 89(5). P. 492–497. doi: 10.2340/00015555-0711.
424. Wolkenstein P., Revuz J., Roujeau J. C., Bonnelye G., Grob J. J., Bastuji-Garin S., French Society of Dermatology. Psoriasis in France and associated risk factors: results of a case control study based on a large community survey. *Dermatology.* 2009. Vol. 218(2). P. 103–109. doi: 10.1159/000182258.
425. Xiang M., Fan J. Pattern Recognition Receptor-Dependent Mechanisms of Acute Lung Injury. *Mol Med.* 2010. Vol. 16(1–2). P. 69–82. doi: 10.2119/molmed.2009.00097.
426. Xu D., Liu H., Komai-Koma M. Direct and Indirect Role of Toll-Like Receptors in T Cell Mediated Immunity. *Cell Mol Immunol.* 2004. Vol. 1(4). P. 239–246.

427. Yildirim-Toruner C., Diamond B. Current and Novel Therapeutics in Treatment of systemic lupus erythematosus. *J Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol. 127(2). P. 303–312. doi: 10.1016/j.jaci.2010.12.1087.
428. Yin H., Wu H., Chen Y., Zhang J., Zheng M., Chen G., Li L., Lu Q. The Therapeutic and Pathogenic Role of Autophagy in Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2018. Vol. 9. 1512. doi: 10.3389/fimmu.2018.01512.
429. Yoshizaki A., Miyagaki T., DiLillo D. J., Matsushita T., Horikawa M., Kountikov E. I., Spolski R., Poe J. C., Leonard W. J., Tedder T. F. Regulatory B cells control T cell autoimmunity through IL-21-dependent cognate interactions. *Nature.* 2012. Vol. 491(7423). P. 264–268. doi: 10.1038/nature11501.
430. Yun H., Yang S., Chen L., Xie F., Winthrop K., Baddley J. W., Saag K. G., Singh J., Curtis J. R. Risk of Herpes Zoster in Autoimmune and Inflammatory Diseases: Implication for Vaccination. *Arthritis Rheumatol.* 2016. Vol. 68(9). P. 2328–2337. doi: 10.1002/art.39670.
431. Zhang D., Zheng H., Zhou Y., Yu B., Li J. TLR and MBL gene polymorphisms in severe acute pancreatitis. *Mol Diagn Ther.* 2008. Vol. 12(1). P. 45–50. doi: 10.1007/BF03256267.
432. Zhang J., Liu H., Wei B. Immune response of T cells during herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection. *J Zhejiang UnivSci B.* 2017. Vol. 18(4). P. 277–288. doi: 10.1631/jzus.B1600460.
433. Zhang Q., Boisson B., Béziat V., Puel A., Casanova J. L. Human hyper-IgE syndrome: singular or plural? *Mamm Genome.* 2018. Vol. 29(7–8). P. 603–617. doi: 10.1007/s00335-018-9767-2.
434. Zhao J. L., Rao D. S., Boldin M. P., Taganov K. D., O’Connell R. M., Baltimore D. NF-kappaB dysregulation in microRNA-146a-deficient mice drives the development of myeloid malignancies. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011. Vol. 108(2). P. 9184–9189. doi: 10.1073/pnas.1105398108.

435. Zuo K. J., Ménard H. A., Amre R., Colmegna I. Mixed cryoglobulinemia-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2014. Vol. 66(2). 443. doi: 10.1002/art.38285.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК 1

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті в наукових фахових виданнях України:

1. Гончаренко В. В., Джорасва С. К., Гайдучок І. Г., Волков Т. О., Волянський А. Ю. Особливості впливу збудників родини Chlamydiaceae на життєздатність перещеплюваних клітин різного походження. *Інфекц. хвороби*. 2011. № 4. С. 50-54. doi: 10.11603/1681-2727.2011.4.618. (Особистий внесок здобувача: участь у формулюванні задач дослідження, проведення експериментів, статистична обробка результатів, участь в обговоренні та інтерпретації результатів, написання статті).
2. Чоп'як В. В., Гайдучок І. Г., Ломіковська М. П. Експериментальний хламідіоз. *Проблеми екол. та мед. генетики і клін. імунології*. 2012. Вип. 6(114). С. 105–116. (Особистий внесок здобувача: участь в обговоренні та аналізі літературних даних, їх систематизуванні, написанні статті).
3. Гайдучок І. Г. Система шаперонів при хламідійній інфекції. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2012. № 1. С. 118–122.
4. Горбаль Н. М., Іщейкін К. Е., Потьомкіна Г. О., Гайдучок І. Г., Кріль І. Й., Чоп'як В. В. Моніторинг синтезу IFN-α на місцевому та системному рівнях у хворих на рецидивуючу просту герпесвірусну інфекцію. *Проблеми екології та медицини*. 2018. Т. 22, № 5-6. С. 3–9. (Дисертант приймав участь у теоретичному обґрунтуванні, формулюванні задач дослідження та інтерпретації результатів).
5. Гайдучок І. Г., Ліщук-Якимович Х. О. Біофлавоноїди та імунорегуляторні зміни у хворих на системні аутоімунні захворювання. *Імунологія та алергологія*. 2019. №. 1. С. 38–45. (Дисертантом проведено підбір, аналіз та систематизація матеріалу).
6. Горбаль Н. М., Іщейкін К. Е., Потьомкіна Г. О., Гайдучок І. Г., Кріль І. Й., Чоп'як В. В. Особливості продукції IFN-α у хворих на рецидивуючу герпесвірусну інфекцію 1-го та 2-го типів. *Сімейна медицина*. 2019. № 3(83). С. 37–42. (Особистий внесок здобувача: участь в обговоренні

та аналізі літературних даних, їх систематизуванні, написанні статті).

7. **Гайдучок І. Г., Федоров Ю. В., Ліщук-Якимович Х. О., Пукаляк Р. М., Могільницька Л. А.** Бігуаніди та імунні зміни у хворих на системні захворювання сполучної тканини з метаболічним синдромом. *Експерим. та клін. фізіологія і біохімія*. 2019. № 4(88). С. 29–37. (Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел з даної проблеми, набір хворих, узагальнення результатів, підготовка матеріалів до друку).

8. **Гайдучок І. Г., Федоров Ю. В., Ліщук-Якимович Х. О., Пукаляк Р. М.** Стан гуморального імунітету у хворих на системні захворювання сполучної тканини з активованою хронічною простою герпетичною інфекцією. *Імунологія та алергологія*. 2020. № 1. С. 64–71. (Автором проведено огляд сучасних літературних джерел з даної проблеми та аналіз отриманих даних).

9. **Горбаль Н. М., Чопяк В. В., Синенький О. В., Гайдучок І. Г.** Особливості фенотипового розподілу лімфоцитів та їх активізаційних маркерів у пацієнтів із інфекцією спричиненою вірусом простого герпесу та системними захворюваннями сполучної тканини. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Ser. Medicine*. 2020. Iss. 40. P. 23–32. (Особистий внесок здобувача: участь в обговоренні та аналізі літературних даних, їх систематизуванні, написанні статті).

10. **Гайдучок І. Г., Федоров Ю. В., Ліщук-Якимович Х. О., Пукаляк Р. М.** Особливості клітинного імунітету у хворих на системні захворювання сполучної тканини з хронічною активованою простою герпетичною інфекцією. *Буковин. мед. вісн.* 2020. Т. 24, № 1(93). С. 46–53. (Особистий внесок здобувача: участь у формулюванні задач дослідження, проведення експериментів, статистична обробка результатів, участь в обговоренні та інтерпретації результатів, написання статті).

11. **Гайдучок І. Г., Зубченко С. О., Юр'єв С. Д., Чопяк В. В.** Оцінка клінічної ефективності алергенімунотерапії у пацієнтів з алергічними

хворобами. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2020. № 3-4. С. 71–78. (Особистий внесок здобувача: участь в обговоренні та аналізі літературних даних, їх систематизуванні, написанні статті).

12. **Гайдучок І. Г.**, Ліщук-Якимович Х. О. Тактика ведення хворих на системні автоімунні хвороби в активній фазі хронічної інфекції, викликаній вірусами простого герпесу. *Acta Medica Leopoliensia*. 2020. Т. 26, № 2-3. С. 21–27. (Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел з даної проблеми, набір хворих, узагальнення і тлумачення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку).

13. Ємченко Я. О., Іщейкін К. Є., Кайдашев І. П., **Гайдучок І. Г.** Піоглітазон у лікуванні хворих з коморбідністю псоріатичної хвороби та аліментарного ожиріння. *Укр. журн. дерматології, венерології, косметології*. 2021. № 1. С. 5–14. (Особистий внесок здобувача: участь у формулюванні задач дослідження, проведення експериментів, статистична обробка результатів, участь в обговоренні та інтерпретації результатів, написання статті).

14. Ємченко Я. О., Іщейкін К. Є., Кайдашев І. П., Безега О. В., **Гайдучок І. Г.** Дослідження взаємозв'язку циркадного ритму з тяжкістю перебігу псоріазу та ожиріння. *Acta Medica Leopoliensia*. 2021. Т. 27, № 1-2. С. 22-29. (Особистий внесок здобувача: участь в обговоренні та аналізі літературних даних, їх систематизуванні, написанні статті).

15. Lishchuk-Yakymovych K., **Hayduchok I.**, Ishcheikin K., Chopyak V. Immune-related mechanisms, molecular and genetic characteristics of patients with the systemic connective tissue diseases with cryoglobulinemic syndrome. *Medical sciences*. 2021. № 1. P. 115-122. (Особистий внесок здобувача: участь у формулюванні задач дослідження, проведення експериментів, статистична обробка результатів, участь в обговоренні та інтерпретації результатів, написання статті).

16. **Hayduchok V. O.**, Shapovalova K. E., Ishcheikin V. V., Chopyak V. V., Shapovalov (JR.) V. V. Pharmaeconomic approaches for pharmacotherapy of

Rheumatoid arthritis. *Likars'ka Sprava*. 2021. No 1-2. P. 54–63. doi: 10.31640/JVD.12.2021. (Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел з даної проблеми, набір хворих, узагальнення і тлумачення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку).

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації у зарубіжних виданнях та у виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз:

17. **Гайдучок І. Г.,** Ломіковська М. П., Потьомкіна Г. О., Зубченко С. О., Кріль І. Й., Іщейкін К. Є., Чопяк В. В. Особливості експресії TLR9 на імунокомпетентних клітинах у хворих на реактивний артрит з хронічною Епштейна–Барр вірусною інфекцією. *Світ медицини та біології*. 2020. № 1(71). С. 83–88 (**Web of Science**). (Особистий внесок здобувача: збір матеріалу, узагальнення отриманих результатів, підготовка тексту статті).

18. **Haiduchok I. H.,** Horbal N. M., Potemkina G. O., Fedorov Y. V., Chopyak V. V. Recurrent herpes simplex evaluation of interferonogenesis at the local and systemic levels. *Світ медицини та біології*. 2021. No 2(76). P. 193–197. doi: 10.26724/2079-8334-2021-2-76-193-197. (**Web of Science**) (Особистий внесок здобувача: участь у формулюванні задач дослідження, проведення експериментів, статистична обробка результатів, участь в обговоренні та інтерпретації результатів, написання статті).

19. **Hayduchok I.** Pharmacotherapy of immunopathological syndromes among patients with systemic lupus erythematosus based on ABC/VEN analysis. *Acta Scientific Medical Science*. 2021. Vol. 5, Iss. 6. P. 67–73. doi: 10.31080/ASMS 2020.05.0925.

20. **Hayduchok I.** Pharmacotherapy of Systemic Vasculitis Combined with Cryoglobulinemic Syndrome using Pharmacoeconomic Approaches. *Global Journal of Health Science*. 2021. Vol. 13, No 7. P. 78–88. doi: 10.5539/gjhs.v13n7p78 2021. Vol.44 (1). P.252-262. doi:https://doi.org/10.23856/4430 (**Index Copernicus**).

21. **Hayduchok I.** Pharmacotherapy of Systemic autoimmune diseases in conditions of the COVID-19 pandemic: innovative experimental study. *Science Review*. 2021. Vol.13 (38). P.1-7. (*Science Review*.https://doi.org/10.31435/rsglobal_sr/30072021 (**Index Copernicus**))

22. **Hayduchok I.** The use of hepatoprotectors in the pharmacotherapy of comorbid vasculitis with cryoglobulinemic syndrome. *Scientific journal of Polonia university*. 2021. Vol.44 (1). P.252-262. doi:<https://doi.org/10.23856/4430>

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

23. **Гайдучок І. Г., Гончаренко В. В., Джораєва С. К., Волков Т. О.** Експериментальне моделювання персистуючої хламідійної інфекції in vitro. *Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності: матеріали XV з'їзду укр. наук.-мед. тов-ва мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім. Д. К. Заболотного, 2011, 23-25 листоп., м. Харків. Харків, 2011. С. 109–110. (Особисто здобувачем здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, написання тез).*

24. **Гайдучок І. Г., Джораєва С. К., Мавров Г. І., Гончаренко В. В., Куйбіда Л. Ю., Кучма М. В., Волянська Н. П., Гушилик Б. І., Чопяк В. В.** Удосконалення методів культуральної мікробіологічної діагностики хламідіозів. *Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності: матеріали XV з'їзду укр. наук.-мед. тов-ва мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім. Д. К. Заболотного, 2011, 23-25 листоп., м. Харків. Харків, 2011. С. 141–142. (Здобувачем зібрано матеріал, проведено статистичну обробку та аналіз отриманих результатів)*

25. **Гайдучок І. Г., Менкус О. В., Пономаренко С. В., Порт О. В., Свидюк А. И., Мартіросян І. О.** Антилізоцимна активність мікроорганізмів, як фактор персистентції при захворюванні на ревматоїдний артрит. *Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності: матеріали XV з'їзду укр. наук.-мед. тов-ва мікробіологів,*

епідеміологів та паразитологів ім. Д. К. Заболотного, 2011, 23-25 листоп., м. Харків. Харків, 2011. С. 194–198. *(Здобувачем проведено клінічне дослідження, статистичну обробку, сформульовано висновки)*

26. **Гайдучок І. Г.,** Джелали В. В., Волянський А. Ю. Волянський Д. Л., Конорева Е. С., Вальчук С. І., Глазунова Л. І. Биосенсор на основі мономолекулярного слоя антител *staphylococcus aureus* для регистрации антигенов *staphylococcus aureus*. *Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності: матеріали XV з'їзду укр. наук.-мед. тов-ва мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім. Д. К. Заболотного, 2011, 23-25 листоп., м. Харків. Харків, 2011. С. 199. (Здобувачем зібрано матеріал, проведено статистичну обробку та аналіз отриманих результатів)*

27. **Гайдучок І. Г.,** Нестеренко А. М., Кучма І. Ю., Коляда О. Н. Влияние *H.Influenzae* и *S.Albicans* на синтез цитокинов мононуклеарными клетками периферической крови *in vitro* при хроническом аденоидите. *Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності: матеріали XV з'їзду укр. наук.-мед. тов-ва мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім. Д. К. Заболотного, 2011, 23-25 листоп., м. Харків. Харків, 2011. С. 206. (Здобувачем проведено клінічне дослідження, статистичну обробку, сформульовано висновки)*

28. **Гайдучок І. Г.,** Волянський А. Ю., Давидова Т. В., Кучма І. Ю. Зв'язок між кількісним складом та імуногенністю протигрипозних вакцин. *Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності: матеріали XV з'їзду укр. наук.-мед. тов-ва мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім. Д. К. Заболотного, 2011, 23-25 листоп., м. Харків. Харків, 2011. С. 207. (Здобувачем проведено клінічне дослідження, статистичну обробку, сформульовано висновки)*

29. **Гайдучок І. Г.,** Колотова Т. Ю., Давидова Т. В., Мізін В. В., Менкус О. В., Кучма А. Ю., Волянський І. Ю., Хданова О. В. Означення механізмів генетичної мінливості мікробів як основа для цілеспрямованого

конструювання імунобіологічних засобів. *Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності: матеріали XV з'їзду укр. наук.-мед. тов-ва мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім. Д. К. Заболотного, 2011, 23-25 листоп., м. Харків. Харків, 2011. С. 210. (Здобувачем зібрано матеріал, проведено статистичну обробку та аналіз отриманих результатів)*

30. **Гайдучок І. Г.,** Волков А. А., Кучма М. В., Номеровченко В. В., Гушилик Б. И., Корнеев А. И. Сравнительная характеристика продукции противовоспалительных цитокинов и иммунофенотипа лимфоцитов крови при хирургическом сепсисе. *Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності: матеріали XV з'їзду укр. наук.-мед. тов-ва мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім. Д. К. Заболотного, 2011, 23-25 листоп., м. Харків. Харків, 2011. С. 211. (Автором проведено огляд сучасних літературних джерел з даної проблеми та аналіз отриманих даних).*

31. **Гайдучок І. Г.,** Солонина Н. Л., Маслянчук О. А., Волянська Н. О., Черняєва Т. А., Пантьо В. В., Гушилик Б. І. Ступінь впливу похідних четвертинного амонію на елімінацію R-плазмід. *Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності: матеріали XV з'їзду укр. наук.-мед. тов-ва мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім. Д. К. Заболотного, 2011, 23-25 листоп., м. Харків. Харків, 2011. С. 216. (Здобувачем зібрано матеріал, проведено статистичну обробку та аналіз отриманих результатів)*

32. **Гайдучок І. Г.,** Петрова О. А., Бузинна Ю. Б., Мельник А. Л. Роль клінічно значущих патогенів у розвитку інфекційних та соматичних захворювань. *Анали Мечников. ін-ту. 2012. № 4: Стратегія і тактика боротьби з інфекційними захворюваннями: міжнар. наук.-практ. конф., 17-18 жовт. 2012, м. Харків. С. 82. (Здобувачем зібрано матеріал, проведено статистичну обробку та аналіз отриманих результатів)*

33. **Гайдучок І. Г.** Хронічна хламідійна інфекція та процеси апоптозу лейкоцитів крові. *Таврич. мед.-биол. вестн.* 2012. Т. 15, № 3, (ч. 2). С. 316.

Список друкованих робіт (інформаційні листи, патенти, підручники, монографії) 2008-2021 р.р.

34. **Гайдучок І. Г.,** Федорів Я.-Р. М., Регеда М. С., Філіп'юк А. Л., Грицко Р. Ю., Регеда М. М. Хвороби органів дихання: навч. посіб. Львів: Магнолія, 2011. 480 с.

35. **Гайдучок І. Г.,** Чопяк В. В., Толстяк Я. Ф., Іщейкін К. В., Синенький О. В. Системний червоний вовчак: діагностика, лікування, профілактика: монографія. Львів: ЗУКЦ, 2019, 270 с.

36. **Гайдучок І. Г.,** Регеда М. С., Кресюк В. Й., Фрайт В. М. Невідкладні стани: підручник. Вид. четверте, доп. та пер. Львів: Магнолія, 2019. 847 с.

37. **Гайдучок І. Г.,** Шаповалова В. О., Шаповалов В. В., Шаповалов Вал. В., Зброжек С. І. Навчальний план та програма циклу тематичного удосконалення «Особливості діяльності закладів охорони здоров'я під час карантину, спричиненого коронавірусом SARS-CoV-2». Харків: ХМАПО, 2020. 19 с.

38. **Гайдучок І. Г.,** Шаповалова В. О., Шаповалов Вал. В., Шаповалов В. В. Режим контролю лікарських засобів для фармакотерапії ревматоїдного артрити: інформ. лист про нововведення, № 36. Київ: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2021, 7 с.

39. **Гайдучок І. Г.,** Шаповалова В. О., Шаповалов Вал. В., Шаповалов В. В. Режим контролю лікарських засобів для фармакотерапії системного червоного вовчака: інформ. лист про нововведення, № 37. Київ: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2021. 7 с.

40. **Гайдучок І. Г.,** Шаповалова В., Шаповалов Вал. В., Шаповалов В. В. Режим контролю лікарських засобів для фармакотерапії

васкуліту Шенлейн-Геноха: інформ. лист про нововведення. № 64. Київ: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2021. 7 с.

41. **Гайдучок І. Г., Шаповалова В. О., Шаповалов Вал. В., Шаповалов В. В.** Режим контролю лікарських засобів для фармакотерапії псоріатичних та ентеропатичних артропатій: інформ. лист про нововведення, № 65. Київ: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2021. 7 с.

42. **Гайдучок І. Г., Шаповалова В. О., Шаповалов Вал. В., Шаповалов В. В.** Режим контролю лікарських засобів для фармакотерапії захворювань за МКХ-10 N30: інформ. лист про нововведення, № 223. Київ: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2020. 6 с.

43. **Гайдучок І. Г., Шаповалова В. О., Шаповалов Вал. В., Шаповалов В. В.** Режим контролю лікарських засобів для фармакотерапії розладів здоров'я (МКХ-10 N92): інформ. лист про нововведення, № 224. Київ: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2020. 7 с.

44. **Гайдучок І. Г., Шаповалова В. О., Шаповалов Вал. В., Шаповалов В. В.** Режим контролю лікарських засобів для фармакотерапії коронавірусної хвороби (COVID-19) у хворих на системні захворювання: інформ. лист про нововведення, № 225. Київ: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2020. 6 с.

45. **Гайдучок І. Г., Шаповалова В. О., Шаповалов Вал. В., Шаповалов В. В.** Режим контролю антибактеріальних лікарських засобів для фармакотерапії коронавірусної хвороби (COVID-19) у пацієнтів з дуальними розладами: інформ. лист про нововведення, № 230. Київ: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2020. 6 с.

Наукові праці, що додатково відображають зміст дисертації:

46. **Гайдучок І. Г., Суходуб Л. Б., Волянський А. Ю., Суходуб Л. Ф., Гушилик Б. І., Казмірчук В. В., Шульга Н. М., Поволокіна І. В., Парусов А. В.** Біосумісні кальцій-фосфатні покриття для металевих імплантантів. *Анали Мечников. ін-ту.* 2011. № 4. С. 252–257. *(Особистий внесок здобувача: участь у формулюванні задач дослідження, проведення експериментів,*

статистична обробка результатів, участь в обговоренні та інтерпретації результатів, написання статті).

47. **Гайдучок І. Г.,** Гончаренко В. В., Джорасва С. К., Кучма І. Ю., Мельник А. Л., Пилюгін С. В., Волянський А. Ю., Волков Т. О., Лахман С. М., Первомайська О. Е. Особливості культивування збудників хламідіозів на перещеплюваній лінії клітин McCoу з використанням амінокислот. *Вет. медицина.* 2011. Вип. 95. С. 333–335. *(Особистий внесок здобувача: участь у формулюванні задач дослідження, проведення експериментів, статистична обробка результатів, участь в обговоренні та інтерпретації результатів, написання статті).*

48. **Гайдучок І. Г.,** Джорасва С. К., Волков Т. О., Пилюгін Ю. Б., Бузинна Ю. Б., Гушилик Б. І. Оригінальні підходи до удосконалення методів ізоляції екстрагенітальних хламідій від людей і тварин. *Вет. медицина.* 2013. Вип. 97. С. 68–70. *(Особистий внесок здобувача: участь у формулюванні задач дослідження, проведення експериментів, статистична обробка результатів, участь в обговоренні та інтерпретації результатів, написання статті).*

49. **Hayduchok I.,** Shapovalov V. Organizational and legal measures of state control of reforming and modernizing the health care on principles of pharmaceutical and medical law. *Actual Problems of Medicine and Pharmacy.* 2020. Vol. 1(1-2). P. 29-38. URL: <https://apmplmi.com/index.php/apmp/article/view/11> (date of the view: 15.01.2021) (In Ukrainian). *(Особистий внесок здобувача: участь у формулюванні задач дослідження, проведення експериментів, статистична обробка результатів, участь в обговоренні та інтерпретації результатів, написання статті).*

ДОДАТОК 2

Керівник установи в якій впроваджена пропозиція

«Затверджую»

Рак Л.М.

2021р.

ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оцінка імунорегуляторних показників хворих на системні захворювання сполучної тканини на тлі застосування біофлавоноїдів.
(найменування пропозиції для впровадження)
2. Установа, що розробила (поштова адреса) прізвище, ім'я, по батькові авторів:
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів,
вул. Пекарська, 69, 79010, Україна
Гайдучок І.Г., Ліщук-Якимович Х.О., Чопяк В.В., Толох О.С., Рак Л.М.
4. Джерело інформації: Гайдучок І.Г., Ліщук-Якимович Х.О. Біофлавоноїди та імунорегуляторні зміни у хворих на системні аутоімунні захворювання. Імунологія та алергологія. 2019;1:38-45
5. Впроваджено в: КНП «Центр легеневого здоров'я»
(найменування лікувально-профілактичного закладу)
3. Термін впровадження: листопад 2019 - квітень 2021 р.р.
4. Загальна кількість спостережень – 37
5. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелах інформації (п.3)
 - а. позитивні – 37 (кількість спостережень)
 - б. невизначені - 0 (кількість спостережень)
 - с. негативні - 0 (кількість спостережень)
6. Зауваження, пропозиції: не вносились.

« 12 » « 01 » 2021

Відповідальний за впровадження:
Завідувач 2-го діагностичного відділення
КНП «Центр легеневого здоров'я»
Толох О.С.



ДОДАТОК 3

Керівник установи в якій впроваджена пропозиція

«Затверджую»

Рак Л.М.
2021р.

ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Оцінка клітинного імунітету в пацієнтів з інфекцією спричиненою вірусом простого герпесу та системними захворюваннями сполучної тканини.**
(найменування пропозиції для впровадження)
2. **Установа, що розробила (поштова адреса) прізвище, ім'я, по батькові авторів:**
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів,
вул. Пекарська, 69, 79010, Україна
Гайдучок І.Г., Ліщук-Якимович Х.О., Чопяк В.В., Толох О.С., Рак Л.М.
2. **Джерело інформації:** Гайдучок І.Г., Горбаль Н.М., Чопяк В.В., Синенький О.В.,
Особливості фенотипового розподілу лімфоцитів та їх активізаційних маркерів у
пацієнтів із інфекцією спричиненою вірусом простого герпесу та системними
захворюваннями сполучної тканини. Вісник Харківського національного
університету імені В.Н.Каразіна, серія «Медицина». 2020;40:23-32
3. **Впроваджено в: КНП «Центр легеневого здоров'я»**
(найменування лікувально-профілактичного закладу)
3. **Термін впровадження:** листопад 2020-травень 2021 р.р.
4. **Загальна кількість спостережень – 17**
5. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелах інформації (п.3)**
 - а. позитивні – 17 (кількість спостережень)
 - б. невизначені - 0 (кількість спостережень)
 - с. негативні - 0 (кількість спостережень)
6. **Зауваження, пропозиції:** не вносились.
« 12 » « 01 » 2021

Відповідальний за впровадження:
Завідувач 2-го діагностичного відділення
КНП «Центр легеневого здоров'я»
Толох О.С.



ДОДАТОК 4

«Затверджую»

Керівник установи в якій впроваджена пропозиція

Рак Л.М.
2021р.

ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Тактика ведення хворих на системні захворювання сполучної тканини з метаболічним синдромом.**
(найменування пропозиції для впровадження)
2. **Установа, що розробила (поштова адреса) прізвище, ім'я, по батькові авторів:**
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010, Україна
Гайдучок І.Г., Ліщук-Якимович Х.О., Чопяк В.В., Толох О.С., Рак Л.М.
3. **Джерело інформації:** Гайдучок І.Г., Федоров Ю.В., Ліщук-Якимович Х.О., Пукаляк Р.М., Могильницька Л.А. Бігуаніди та імунні зміни у хворих на системні захворювання сполучної тканини з метаболічним синдромом. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2019;4(88):29-37
4. **Впроваджено в: КНП «Центр легеневого здоров'я»**
(найменування лікувально-профілактичного закладу)
5. **Термін впровадження:** грудень 2019-травень 2021 р.р.
6. **Загальна кількість спостережень – 39**
7. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелах інформації (п.3)**
 - а. позитивні – 39 (кількість спостережень)
 - б. невизначені - 0 (кількість спостережень)
 - с. негативні - 0 (кількість спостережень)
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносились.

« 12 » « 01 » 2021

Відповідальний за впровадження:
Завідувач 2-го діагностичного відділення
КНП «Центр легеневого здоров'я»
Толох О.С.



ДОДАТОК 5

«Затверджую»
 Керівник установи в якій впроваджується пропозиція

Рак Л.М.
 2021р.

ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Тактика ведення хворих на системні аутоімунні хвороби на тлі реактивації хронічної інфекції, викликаной вірусами простого герпесу.
 (найменування пропозиції для впровадження)
1. Установа, що розробила (поштова адреса) прізвище, ім'я, по батькові авторів:
 Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів,
 вул. Пекарська, 69, 79010, Україна
 Гайдучок І.Г., Ліщук-Якимович Х.О., Чопяк В.В., Толох О.С., Рак Л.М.
2. Джерело інформації: Гайдучок І.Г., Ліщук-Якимович Х.О. Тактика ведення хворих на системні аутоімунні хвороби в активній фазі хронічної інфекції, викликаной вірусами простого герпесу. Acta Medica Leopoliensia. 2020;T26, №2-3:21-27.
3. Впроваджено в: КНП «Центр легеневого здоров'я»
 (найменування лікувально-профілактичного закладу)
4. Термін впровадження: грудень 2020-травень 2022 р.р.
5. Загальна кількість спостережень – 21
6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелах інформації (п.3)
 - а. позитивні – 21 (кількість спостережень)
 - б. невизначені - 0 (кількість спостережень)
 - с. негативні - 0 (кількість спостережень)
7. Зауваження, пропозиції: не вносились.

« 12 » « 01 » 2021

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач 2-го діагностичного відділення
 КНП «Центр легеневого здоров'я»
 Толох О.С.



ДОДАТОК 6

Керівник установи, в якій впроваджена пропозиція

«Затверджую»

Рак Л.М.

2021р.

ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Імунопатологічні синдроми у хворих на системні захворювання сполучної тканини: імунопатогенез, діагностичні підходи та терапевтична тактика.**
(найменування пропозиції для впровадження)
2. **Установа, що розробила (поштова адреса) прізвище, ім'я, по батькові авторів:**
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів,
вул. Пекарська, 69, 79010, Україна
Гайдучок І.Г., Ліщук-Якимович Х.О., Чопяк В.В., Толох О.С., Рак Л.М.
3. **Джерело інформації:** Гайдучок І.Г., Федоров Ю.В., Ліщук-Якимович Х.О.,
Пукаляк Р.М. Особливості клітинного імунітету у хворих на системні
захворювання сполучної тканини з хронічною активованою простою герпетичною
інфекцією. Буковинський медичний вісник. 2020;Т24,№1(93):46-53; Гайдучок І.Г.,
Ліщук-Якимович Х.О. Тактика ведення хворих на системні автоімунні хвороби в
активній фазі хронічної інфекції, викликаній вірусами простого герпесу. Acta Medica
Leopoliensia. 2020;Т26,№2-3:21-27.
4. **Впроваджено в: КНП «Центр легеневого здоров'я»**
(найменування лікувально-профілактичного закладу)
5. **Термін впровадження:** грудень 2020-травень 2022 р.р.
6. **Загальна кількість спостережень – 32**
7. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелах
інформації (п.3)**
 - а. позитивні – 32 (кількість спостережень)
 - б. невизначені - 0 (кількість спостережень)
 - с. негативні - 0 (кількість спостережень)
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносились.
« 12 » « 01 » 2021

Відповідальний за впровадження:
Завідувач 2-го діагностичного відділення
КНП «Центр легеневого здоров'я»
Толох О.С.



ДОДАТОК 7

Керівник установи в якій впроваджена пропозиція



Гичка М.М.
2021р.

ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оцінка імунорегуляторних показників хворих на системні захворювання сполучної тканини на тлі застосування біофлавоноїдів.
(найменування пропозиції для впровадження)
2. Установа, що розробила (поштова адреса) прізвище, ім'я, по батькові авторів:
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010, Україна
Гайдучок І.Г., Ліщук-Якимович Х.О., Чопяк В.В., Синенький О.В., Гичка М.М.
3. Джерело інформації: Гайдучок І.Г., Ліщук-Якимович Х.О. Біофлавоноїди та імнорегуляторні зміни у хворих на системні аутоімунні захворювання. Імунологія та алергологія. 2019;1:38-45
4. Впроваджено в: КНП ЛОР Львівська обласна клінічна лікарня
(найменування лікувально-профілактичного закладу)
5. Термін впровадження: листопад 2019 - квітень 2021 р.р.
6. Загальна кількість спостережень – 37
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелах інформації (п.3)
 - а. позитивні – 37 (кількість спостережень)
 - б. невизначені - 0 (кількість спостережень)
 - с. негативні - 0 (кількість спостережень)
8. Зауваження, пропозиції: не вносились.

« 27 » « 01 » 2021

Відповідальний за впровадження:
Завідувач ревматологічного відділення КНП ЛОР ЛОКЛ
Синенький О.В.

ДОДАТОК 8

Керівник установи в якій впроваджена пропозиція



ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Тактика ведення хворих на системні аутоімунні хвороби на тлі реактивації хронічної інфекції, викликаной вірусами простого герпесу.**

(найменування пропозиції для впровадження)

1. **Установа, що розробила (поштова адреса) прізвище, ім'я, по батькові авторів:**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010, Україна
Гайдучок І.Г., Ліщук-Якимович Х.О., Чопяк В.В., Синенький О.В., Гичка М.М.

2. **Джерело інформації:** Гайдучок І.Г., Ліщук-Якимович Х.О. Тактика ведення хворих на системні аутоімунні хвороби в активній фазі хронічної інфекції, викликаной вірусами простого герпесу. Acta Medica Leopoliensia. 2020;T26, №2-3:21-27.

3. **Впроваджено в:** КНП ЛОР Львівська обласна клінічна лікарня
(найменування лікувально-профілактичного закладу)

4. **Термін впровадження:** грудень 2020-травень 2022 р.р.

5. **Загальна кількість спостережень – 21**

6. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелах інформації (п.3)**

- а. позитивні – 21 (кількість спостережень)
- б. невизначені - 0 (кількість спостережень)
- с. негативні - 0 (кількість спостережень)

7. **Зауваження, пропозиції:** не вносились.

« 24 » « 09 » 2021

Відповідальний за впровадження:
Завідувач ревматологічного відділення КНП ЛОР ЛОКЛ
Синенький О.В.

ДОДАТОК 9

Керівник установи в якій впроваджена пропозиція



ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Імунопатологічні синдроми у хворих на системні захворювання сполучної тканини: імунопатогенез, діагностичні підходи та терапевтична тактика.**
(найменування пропозиції для впровадження)
2. **Установа, що розробила (поштова адреса) прізвище, ім'я, по батькові авторів:**
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010, Україна
Гайдучок І.Г., Ліщук-Якимович Х.О., Чопяк В.В., Синенький О.В., Гичка М.М.
3. **Джерело інформації:** Гайдучок І.Г., Федоров Ю.В., Ліщук-Якимович Х.О., Пукаляк Р.М. Особливості клітинного імунітету у хворих на системні захворювання сполучної тканини з хронічною активованою простою герпетичною інфекцією. Буковинський медичний вісник. 2020;Т24,№1(93):46-53; Гайдучок І.Г., Ліщук-Якимович Х.О. Тактика ведення хворих на системні автоімунні хвороби в активній фазі хронічної інфекції, викликаной вірусами простого герпесу. Acta Medica Leopoliensia. 2020;Т26,№2-3:21-27.
4. **Впроваджено в:** КНП ЛОР Львівська обласна клінічна лікарня
(найменування лікувально-профілактичного закладу)
5. **Термін впровадження:** грудень 2020-травень 2022 р.р.
6. **Загальна кількість спостережень** – 32
7. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелах інформації (п.3)**
 - а. позитивні – 32 (кількість спостережень)
 - б. невизначені - 0 (кількість спостережень)
 - с. негативні - 0 (кількість спостережень)
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносились.
« 27 » « 09 » 2021

Відповідальний за впровадження:
Завідувач ревматологічного відділення КНП ЛОР ЛОКЛ
Синенький О.В.

ДОДАТОК 10

«Затверджую»
 Керівник установи в якій впроваджується пропозиція



Гичка М.М.
 01 2021р.

ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Оцінка клітинного імунітету в пацієнтів з інфекцією спричиненою вірусом простого герпесу та системними захворюваннями сполучної тканини.**
 (найменування пропозиції для впровадження)
2. **Установа, що розробила (поштова адреса) прізвище, ім'я, по батькові авторів:**
 Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010, Україна
 Гайдучок І.Г., Ліщук-Якимович Х.О., Чопяк В.В., Синенький О.В., Гичка М.М.
2. **Джерело інформації:** Гайдучок І.Г., Горбаль Н.М., Чопяк В.В., Синенький О.В., Особливості фенотипового розподілу лімфоцитів та їх активізаційних маркерів у пацієнтів із інфекцією спричиненою вірусом простого герпесу та системними захворюваннями сполучної тканини. Вісник Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна, серія «Медицина». 2020;40:23-32
3. **Впроваджено в:** КНП ЛОР Львівська обласна клінічна лікарня
 (найменування лікувально-профілактичного закладу)
4. **Термін впровадження:** листопад 2020-травень 2021 р.р.
5. **Загальна кількість спостережень – 17**
6. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелах інформації (п.3)**
 - а. позитивні – 17 (кількість спостережень)
 - б. невизначені - 0 (кількість спостережень)
 - с. негативні - 0 (кількість спостережень)
7. **Зауваження, пропозиції:** не вносились.
 « 27 » « 01 » 2021

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач ревматологічного відділення КНП ЛОР ЛОКЛ
 Синенький О.В.

ДОДАТОК 11

Керівник установи в якій впроваджується пропозиція

Затверджую»

Гичка М.М.

01 2021р.



ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Тактика ведення хворих на системні захворювання сполучної тканини з метаболічним синдромом.**
(найменування пропозиції для впровадження)
2. **Установа, що розробила (поштова адреса) прізвище, ім'я, по батькові авторів:**
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010, Україна
Гайдучок І.Г., Ліщук-Якимович Х.О., Чопяк В.В., Синенький О.В., Гичка М.М.
3. **Джерело інформації:** Гайдучок І.Г., Федоров Ю.В., Ліщук-Якимович Х.О., Пукаляк Р.М., Могільницька Л.А. Бігуаніди та імунні зміни у хворих на системні захворювання сполучної тканини з метаболічним синдромом. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2019;4(88):29-37
4. **Впроваджено в:** КНП ЛОР Львівська обласна клінічна лікарня
(найменування лікувально-профілактичного закладу)
5. **Термін впровадження:** грудень 2019-травень 2021 р.р.
6. **Загальна кількість спостережень – 39**
7. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелах інформації (п.3)**
 - а. позитивні – 39 (кількість спостережень)
 - б. невизначені - 0 (кількість спостережень)
 - с. негативні - 0 (кількість спостережень)
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносились.

« 24 » « 01 » 2021

Відповідальний за впровадження:
Завідувач ревматологічного відділення КНП ЛОР ЛОКЛ
Синенький О.В.

ДОДАТОК 12

«Затверджую»

Керівник установи в якій впроваджена пропозиція

Пукаляк Р.М.

2021р.

ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Оцінка клітинного імунітету в пацієнтів з інфекцією спричиненою вірусом простого герпесу та системними захворюваннями сполучної тканини.**
(найменування пропозиції для впровадження)
2. **Установа, що розробила (поштова адреса) прізвище, ім'я, по батькові авторів:**
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010, Україна
Гайдучок І.Г., Лішук-Якимович Х.О., Чопяк В.В., Синенький О.В., Пукаляк Р.М.
2. **Джерело інформації:** Гайдучок І.Г., Горбаль Н.М., Чопяк В.В., Синенький О.В., Особливості фенотипового розподілу лімфоцитів та їх активізаційних маркерів у пацієнтів із інфекцією спричиненою вірусом простого герпесу та системними захворюваннями сполучної тканини. Вісник Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна, серія «Медицина». 2020;40:23-32
3. **Впроваджено в:** КНП ЛОР Львівський обласний клінічний діагностичний центр
(найменування лікувально-профілактичного закладу)
4. **Термін впровадження:** листопад 2020-травень 2021 р.р.
5. **Загальна кількість спостережень – 17**
6. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелах інформації (п.3)**
 - а. позитивні – 17 (кількість спостережень)
 - б. невизначені - 0 (кількість спостережень)
 - с. негативні - 0 (кількість спостережень)
7. **Зауваження, пропозиції:** не вносились.
« 25 » « 01 » 2021

Відповідальний за впровадження:
Проф. Чопяк В.В.

ДОДАТОК 13

«Затверджую»

Керівник установи в якій впроваджена пропозиція

Пукаляк Р.М.

2021р.

ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Тактика ведення хворих на системні захворювання сполучної тканини з метаболічним синдромом.**
(найменування пропозиції для впровадження)
2. **Установа, що розробила (поштова адреса) прізвище, ім'я, по батькові авторів:**
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010, Україна
Гайдучок І.Г., Ліщук-Якимович Х.О., Чопяк В.В., Пукаляк Р.М.
3. **Джерело інформації:** Гайдучок І.Г., Федоров Ю.В., Ліщук-Якимович Х.О., Пукаляк Р.М., Могільницька Л.А. Бігуаніди та імунні зміни у хворих на системні захворювання сполучної тканини з метаболічним синдромом. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2019;4(88):29-37
4. **Впроваджено в:** КНП ЛОР Львівський обласний клінічний діагностичний центр
(найменування лікувально-профілактичного закладу)
5. **Термін впровадження:** грудень 2019-травень 2021 р.р.
6. **Загальна кількість спостережень – 39**
7. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелах інформації (п.3)**
 - а. позитивні – 39 (кількість спостережень)
 - б. невизначені - 0 (кількість спостережень)
 - с. негативні - 0 (кількість спостережень)
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносились.

« 25 » « 01 » 2021

Відповідальний за впровадження:
Проф. Чопяк В.В.


ДОДАТОК 14

Керівник установи в якій впроваджена пропозиція

«Затверджую»

Пукаляк Р.М.

2021р.

ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Оцінка імунорегуляторних показників хворих на системні захворювання сполучної тканини на тлі застосування біофлавоноїдів.**
(найменування пропозиції для впровадження)
2. **Установа, що розробила (поштова адреса) прізвище, ім'я, по батькові авторів:**
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010, Україна
Гайдучок І.Г., Ліщук-Якимович Х.О., Чопяк В.В., Пукаляк Р.М.
3. **Джерело інформації:** Гайдучок І.Г., Ліщук-Якимович Х.О. Біофлавоноїди та імнорегуляторні зміни у хворих на системні аутоімунні захворювання. Імунологія та алергологія. 2019;1:38-45
4. **Впроваджено в:** КНП ЛОР Львівський обласний клінічний діагностичний центр
(найменування лікувально-профілактичного закладу)
5. **Термін впровадження:** листопад 2019 - квітень 2021 р.р.
6. **Загальна кількість спостережень – 37**
7. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелах інформації (п.3)**
 - а. позитивні – 37 (кількість спостережень)
 - б. невизначені - 0 (кількість спостережень)
 - с. негативні - 0 (кількість спостережень)
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносились.

« 25 » « 01 » 2021

Відповідальний за впровадження:
Проф. Чопяк В.В.



ДОДАТОК 15

Керівник установи в якій впроваджена пропозиція

«Затверджую»

Пукаляк Р.М.

2021р.

ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Імунопатологічні синдроми у хворих на системні захворювання сполучної тканини: імунопатогенез, діагностичні підходи та терапевтична тактика.
(найменування пропозиції для впровадження)
2. Установа, що розробила (поштова адреса) прізвище, ім'я, по батькові авторів:
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010, Україна
Гайдучок І.Г., Ліщук-Якимович Х.О., Чопяк В.В., Пукаляк Р.М.
3. Джерело інформації: Гайдучок І.Г., Федоров Ю.В., Ліщук-Якимович Х.О., Пукаляк Р.М. Особливості клітинного імунітету у хворих на системні захворювання сполучної тканини з хронічною активованою простою герпетичною інфекцією. Буковинський медичний вісник. 2020;Т24,№1(93):46-53; Гайдучок І.Г., Ліщук-Якимович Х.О. Тактика ведення хворих на системні автоімунні хвороби в активній фазі хронічної інфекції, викликані вірусами простого герпесу. Acta Medica Leopoliensia. 2020;Т26,№2-3:21-27.
4. Впроваджено в: КНП ЛОР Львівський обласний клінічний діагностичний центр
(найменування лікувально-профілактичного закладу)
5. Термін впровадження: грудень 2020-травень 2022 р.р.
6. Загальна кількість спостережень – 32
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелах інформації (п.3)
 - а. позитивні – 32 (кількість спостережень)
 - б. невизначені - 0 (кількість спостережень)
 - с. негативні - 0 (кількість спостережень)
8. Зауваження, пропозиції: не вносились.
« 25 » « 01 » 2021

Відповідальний за впровадження:
Проф. Чопяк В.В.



ДОДАТОК 16

«Затверджую»

Керівник установи в якій впроваджена пропозиція

Пукаляк Р.М.

01 2021р.

ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Тактика ведення хворих на системні аутоімунні хвороби на тлі реактивації хронічної інфекції, викликаной вірусами простого герпесу.

(найменування пропозиції для впровадження)

1. Установа, що розробила (поштова адреса) прізвище, ім'я, по батькові авторів:

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010, Україна

Гайдучок І.Г., Ліщук-Якимович Х.О., Чопяк В.В., Пукаляк Р.М.

2. Джерело інформації: Гайдучок І.Г., Ліщук-Якимович Х.О. Тактика ведення хворих на системні аутоімунні хвороби в активній фазі хронічної інфекції, викликаной вірусами простого герпесу. Acta Medica Leopoliensia. 2020;T26, №2-3:21-27.
3. Впроваджено в: КНП ЛОР Львівський обласний клінічний діагностичний центр
(найменування лікувально-профілактичного закладу)
4. Термін впровадження: грудень 2020-травень 2022 р.р.
5. Загальна кількість спостережень – 21
6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелах інформації (п.3)
 - а. позитивні – 21 (кількість спостережень)
 - б. невизначені - 0 (кількість спостережень)
 - с. негативні - 0 (кількість спостережень)
7. Зауваження, пропозиції: не вносились.

« 25 » « 01 » 2021



Відповідальний за впровадження:
Проф. Чопяк В.В.

ДОДАТОК 17



«Затверджую»

Керівник установи в якій впроваджена пропозиція

Подольан Ю.В.

2021р.

ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Тактика ведення хворих на системні захворювання сполучної тканини з метаболічним синдромом.**

(найменування пропозиції для впровадження)

2. **Установа, що розробила (поштова адреса) прізвище, ім'я, по батькові авторів:**
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010, Україна

Гайдучок І.Г., Ліщук-Якимович Х.О., Чопяк В.В., Подольан Ю.В., Якубенко Ю.П.

3. **Джерело інформації:** Гайдучок І.Г., Федоров Ю.В., Ліщук-Якимович Х.О., Пукаляк Р.М., Могільницька Л.А. Бігуаніди та імунні зміни у хворих на системні захворювання сполучної тканини з метаболічним синдромом. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2019;4(88):29-37

4. **Впроваджено в:** Військово-медичний клінічний центр Західного регіону
(найменування лікувально-профілактичного закладу)

5. **Термін впровадження:** грудень 2019-травень 2021 р.р.

6. **Загальна кількість спостережень – 39**

7. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелах інформації (п.3)**

- a. позитивні – 39 (кількість спостережень)
 - b. невизначені - 0 (кількість спостережень)
 - c. негативні - 0 (кількість спостережень)
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносились.

« 04 » « 02 » 2021

Відповідальний за впровадження:
Головний терапевт Західного регіону

Якубенко Ю.П.

ДОДАТОК 18

«Затверджую»

Керівник установи в якій впроваджена пропозиція

Подольан Ю.В.

2021р.

ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Тактика ведення хворих на системні аутоімунні хвороби на тлі реактивації хронічної інфекції, викликаной вірусами простого герпесу.

(найменування пропозиції для впровадження)

1.1 Установа, що розробила (поштова адреса) прізвище, ім'я, по батькові авторів: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010, Україна

Гайдучок І.Г., Ліщук-Якимович Х.О., Чопак В.В., Подольан Ю.В., Якубенко Ю.П.

2. Джерело інформації: Гайдучок І.Г., Ліщук-Якимович Х.О. Тактика ведення хворих на системні аутоімунні хвороби в активній фазі хронічної інфекції, викликаной вірусами простого герпесу. Acta Medica Leopoliensia. 2020;T26, №2-3:21-27.

3. Впроваджено в: Військово-медичний клінічний центр Західного регіону (найменування лікувально-профілактичного закладу)

4. Термін впровадження: грудень 2020-травень 2021 р.р.

5. Загальна кількість спостережень – 21

6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелах інформації (п.3)

а. позитивні – 21 (кількість спостережень)

б. невизначені - 0 (кількість спостережень)

с. негативні - 0 (кількість спостережень)

7. Зауваження, пропозиції: не вносились.

« 04 » « 02. » 2021

Відповідальний за впровадження:
Головний терапевт Західного регіону

Якубенко Ю.П.

ДОДАТОК 19

«Затверджую»
Керівник установи, в якій впроваджена пропозиція

Подольан Ю.В.
04.02. 2021р.

ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Імунопатологічні синдроми у хворих на системні захворювання сполучної тканини: імунопатогенез, діагностичні підходи та терапевтична тактика.
(найменування пропозиції для впровадження)
2. Установа, що розробила (поштова адреса) прізвище, ім'я, по батькові авторів: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010, Україна
Гайдучок І.Г., Ліщук-Якимович Х.О., Чопяк В.В., Подольан Ю.В., Якубенко Ю.П.
3. Джерело інформації: Гайдучок І.Г., Федоров Ю.В., Ліщук-Якимович Х.О., Пукаляк Р.М. Особливості клітинного імунітету у хворих на системні захворювання сполучної тканини з хронічною активованою простою герпетичною інфекцією. Буковинський медичний вісник. 2020;Т24,№1(93):46-53; Гайдучок І.Г., Ліщук-Якимович Х.О. Тактика ведення хворих на системні автоімунні хвороби в активній фазі хронічної інфекції, викликаной вірусами простого герпесу. Acta Medica Leopoliensia. 2020;Т26,№2-3:21-27.
4. Впроваджено в: Військово-медичний клінічний центр Західного регіону
(найменування лікувально-профілактичного закладу)
5. Термін впровадження: грудень 2020-травень 2021 р.р.
6. Загальна кількість спостережень – 32
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелах інформації (п.3)
 - а. позитивні – 32 (кількість спостережень)
 - б. невизначені - 0 (кількість спостережень)
 - с. негативні - 0 (кількість спостережень)
8. Зауваження, пропозиції: не вносились.
« 04 » « 02. » 2021

Відповідальний за впровадження:
Головний терапевт Західного регіону

Якубенко Ю.П.

ДОДАТОК 20



«Затверджую»

Керівник установи, в якій впроваджена пропозиція

Подольан Ю.В.
04.02.2021р.**ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Оцінка клітинного імунітету в пацієнтів з інфекцією спричиненою вірусом простого герпесу та системними захворюваннями сполучної тканини.

(найменування пропозиції для впровадження)

2. Установа, що розробила (поштова адреса) прізвище, ім'я, по батькові авторів: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010, Україна

Гайдучок І.Г., Ліщук-Якимович Х.О., Чопяк В.В., Подольан Ю.В., Якубенко Ю.П.

2. Джерело інформації: Гайдучок І.Г., Горбаль Н.М., Чопяк В.В., Синенький О.В., Особливості фенотипового розподілу лімфоцитів та їх активізаційних маркерів у пацієнтів із інфекцією спричиненою вірусом простого герпесу та системними захворюваннями сполучної тканини. Вісник Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна, серія «Медицина». 2020;40:23-32

3. Впроваджено в: Військово-медичний клінічний центр Західного регіону
(найменування лікувально-профілактичного закладу)

3.1. Термін впровадження: листопад 2020-травень 2021 р.р.

4. Загальна кількість спостережень – 17

5. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелах інформації (п.3)

- а. позитивні – 17 (кількість спостережень)
- б. невизначені - 0 (кількість спостережень)
- с. негативні - 0 (кількість спостережень)

6. Зауваження, пропозиції: не вносились.

« 4 » « 02 » 2021

Відповідальний за впровадження:
Головний терапевт Західного регіону

Якубенко Ю.П.

ДОДАТОК 21

«Затверджую»

Керівник установи, в якій впроваджена пропозиція

Подольян Ю.В.

2021р.

ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оцінка імунорегуляторних показників хворих на системні захворювання сполучної тканини на тлі застосування біофлавоноїдів.
(найменування пропозиції для впровадження)
2. Установа, що розробила (поштова адреса) прізвище, ім'я, по батькові авторів: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010, Україна
Гайдучок І.Г., Ліщук-Якимович Х.О., Чопяк В.В., Подольян Ю.В., Якубенко Ю.П.
3. Джерело інформації: Гайдучок І.Г., Ліщук-Якимович Х.О., Біофлавоноїди та імунорегуляторні зміни у хворих на системні аутоімунні захворювання. Імунологія та алергологія. 2019;1:38-45
4. Впроваджено в: Військово-медичний клінічний центр Західного регіону
(найменування лікувально-профілактичного закладу)
5. Термін впровадження: листопад 2019 - квітень 2021 р.р.
6. Загальна кількість спостережень – 37
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелах інформації (п.3)
 - a. позитивні – 37 (кількість спостережень)
 - b. невизначені - 0 (кількість спостережень)
 - c. негативні - 0 (кількість спостережень)
8. Зауваження, пропозиції: не вносились.

« ____ » « ____ » 2021

Відповідальний за впровадження:
Головний терапевт Західного регіону

Якубенко Ю.П.

ДОДАТОК 22

Заступник керівника установи, в якій впроваджена пропозиція

«Затверджую»

Палій О.І.

2021р.

ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Імунопатологічні синдроми у хворих на системні захворювання сполучної тканини: імунопатогенез, діагностичні підходи та терапевтична тактика.**
(найменування пропозиції для впровадження)
2. **Установа, що розробила (поштова адреса) прізвище, ім'я, по батькові авторів:**
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010, Україна
Гайдучок І.Г., Ліщук-Якимович Х.О., Чопяк В.В., Палій О.І., Романишин О.С.
3. **Джерело інформації:** Гайдучок І.Г., Федоров Ю.В., Ліщук-Якимович Х.О., Пукаляк Р.М. Особливості клітинного імунітету у хворих на системні захворювання сполучної тканини з хронічною активованою простою герпетичною інфекцією. Буковинський медичний вісник. 2020;Т24,№1(93):46-53; Гайдучок І.Г., Ліщук-Якимович Х.О. Тактика ведення хворих на системні автоімунні хвороби в активній фазі хронічної інфекції, викликаній вірусами простого герпесу. Acta Medica Leopoliensia. 2020;Т26,№2-3:21-27.
4. **Впроваджено в: клінічна лікарня Львівської залізниці**
(найменування лікувально-профілактичного закладу)
5. **Термін впровадження:** грудень 2020-травень 2022 р.р.
6. **Загальна кількість спостережень – 32**
7. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелах інформації (п.3)**
позитивні – 32 (кількість спостережень)
невизначені - 0 (кількість спостережень)
негативні - 0 (кількість спостережень)
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносились.
« 09 » « 02 » 2021

Відповідальний за впровадження:
Завідувач терапевтичного відділення №1
Романишин О.С.

ДОДАТОК 23

Заступник керівника установи в якій впроваджена пропозиція

«Затверджую»
Палій О.І.
02 2021р.

ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Оцінка клітинного імунітету в пацієнтів з інфекцією спричиненою вірусом простого герпесу та системними захворюваннями сполучної тканини.**
(найменування пропозиції для впровадження)
2. **Установа, що розробила (поштова адреса) прізвище, ім'я, по батькові авторів:**
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010, Україна
Гайдучок І.Г., Ліщук-Якимович Х.О., Чопяк В.В., Палій О.І., Романишин О.С.
3. **Джерело інформації:** Гайдучок І.Г., Горбаль Н.М., Чопяк В.В., Синенький О.В., Особливості фенотипового розподілу лімфоцитів та їх активізаційних маркерів у пацієнтів із інфекцією спричиненою вірусом простого герпесу та системними захворюваннями сполучної тканини. Вісник Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна, серія «Медицина». 2020;40:23-32
4. **Впроваджено в: Клінічна лікарня Львівської залізниці**
(найменування лікувально-профілактичного закладу)
5. **Термін впровадження:** листопад 2020-травень 2021 р.р.
6. **Загальна кількість спостережень – 17**
7. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелах інформації (п.3)**
позитивні – 17 (кількість спостережень)
невизначені - 0 (кількість спостережень)
негативні - 0 (кількість спостережень)
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносились.
« 09 » « 02 » 2021

Відповідальний за впровадження:
Завідувач терапевтичного відділення №1
Романишин О.С.




Затверджую»
в ячєй впровадження пропозицїї
Палїй О.І.
02.2021р.

Палій О.І.
022021р.

1. Тактика ведення хворих на системні захворювання сполучної тканини з метаболічним синдромом.
(найменування пропозиції для впровадження)
2. Установа, що розробила (поштова адреса) прізвище, ім'я, по батькові авторів: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010, Україна
Гайдучок І.Г., Лішук-Якимович Х.О., Чопяк В.В., Палій О.І., Романишин О.С.
3. Джерело інформації: Гайдучок І.Г., Федоров Ю.В., Лішук-Якимович Х.О., Пукаляк Р.М., Могільницька Л.А. Бігуаніди та імунні зміни у хворих на системні захворювання сполучної тканини з метаболічним синдромом. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2019;4(88):29-37
4. Впроваджено в: Клінічна лікарня Львівської залізниці
(найменування лікувально-профілактичного закладу)
5. Термін впровадження: грудень 2019-травень 2021 р.р.
6. Загальна кількість спостережень – 39
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелах інформації (п.3)
позитивні – 39 (кількість спостережень)
невизначені - 0 (кількість спостережень)
негативні - 0 (кількість спостережень)
8. Зауваження, пропозиції: не вносились.

« 09 » « 02 » 2021

Відповідальний за впровадження:
Завідувач терапевтичного відділення №1

Романишин О.С.

ДОДАТОК 25

Заступник керівника установи в якій впроваджена пропозиція

Затверджую»
Палій О.І.
02 2021р.

ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Тактика ведення хворих на системні аутоімунні хвороби на тлі реактивації хронічної інфекції, викликаной вірусами простого герпесу.**

(найменування пропозиції для впровадження)

2. **Установа, що розробила (поштова адреса) прізвище, ім'я, по батькові авторів:**
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів,
вул. Пекарська, 69, 79010, Україна

Гайдучок І.Г., Ліщук-Якимович Х.О., Чопяк В.В., Палій О.І., Романишин О.С.

3. **Джерело інформації:** Гайдучок І.Г., Ліщук-Якимович Х.О. Тактика ведення хворих на системні аутоімунні хвороби в активній фазі хронічної інфекції, викликаной вірусами простого герпесу. Acta Medica Leopoliensia. 2020;T26, №2-3:21-27.

4. **Впроваджено в: клінічна лікарня Львівської залізниці**

(найменування лікувально-профілактичного закладу)

5. **Термін впровадження:** грудень 2020-травень 2022 р.р.

6. **Загальна кількість спостережень** – 21

7. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелах інформації (п.3)**

позитивні – 21 (кількість спостережень)

невизначені - 0 (кількість спостережень)

негативні - 0 (кількість спостережень)

8. **Зауваження, пропозиції:** не вносились.

« 09 » « 02 » 2021

Відповідальний за впровадження:
Завідувач терапевтичного відділення №1
Романишин О.С.

